

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1924

THÈSE

POUR LE

N°
305

DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

(Mention Médecine)

PAR

Bernard JOZ

ANCIEN INTERNE DES ASILES D'ALIÉNÉS

admis le 24 janvier 1896, à Vauvray

ÉTUDE

*de l'Action Cardiotonique et Diurétique
du Scillarène*

Président : M. P. CARNOT, Professeur

Henri FRANÇOIS, Imprimeur

9, Avenue de Taillebourg, 9 — PARIS (XI^e)

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1924

THÈSE

POUR LE

N°
303

DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

(Mention Médecine)

PAR

Bernard JOZ

ANCIEN INTERNE DES ASILES D'ALIÉNÉS

né le 27 janvier 1896, à Tannoy

ÉTUDE

*de l'Action Cardiotonique et Diurétique
du Scillarène*

Président : M. P. CARNOT, Professeur

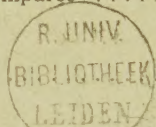
Henri FRANÇOIS, Imprimeur

9, Avenue de Taillebourg, 9 — PARIS (XI^e)

I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie	NICOLAS.
Anatomie médico-chirurgicale	CUNÉO.
Physiologie	Ch. RICHET.
Physique médicale	André BROCA.
Chimie organique et chimie générale	DESGREZ.
Bactériologie	BEZANÇON.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	Marcel LABBÉ.
Pathologie médicale	SICARD.
Pathologie chirurgicale	LEGÈNE.
Anatomie pathologique	LETULLE.
Histologie	PRENANT.
Pharmacologie et matière médicale	RICHAUD.
Thérapeutique	CARNOT.
Hygiène	Léon BERNARD.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	MÉNÉTRIER.
Pathologie expérimentale et comparée	ROGER.
Clinique médicale	GILBERT.
	CHAUFFARD.
	ACHARD.
	WIDAL.
Hygiène et clinique de la première enfance	MARFAN.
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	JEANSELME.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	TEISSIER.
	DELBET.
Clinique chirurgicale	HARTMANN.
	LEJARS.
	GOSSET.
Clinique ophtalmologique	De LAPERSONNE.
Clinique urologique	LEGUEU
	COUVELAIRE.
Clinique d'accouchements	BRINDEAU.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique	J.-L. FAURE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	BROCA Auguste.
Clinique thérapeutique médicale	VAQUEZ.
Clinique oto-rhino laryngologique	SEBILEAU.
Clinique thérapeutique chirurgicale	DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGEANT.



II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

ABRAMI	Pathologie médicale.
ALGLAVE	Pathologie chirurgicale.
AUBERTIN	Pathologie médicale.
BASSET	Pathologie chirurgicale.
BEAUDOUIN ..	Pathologie médicale.
BINET	Physiologie
BLANCHETIÈRE	Chimie biologique.
BRANCA	Histologie.
BRULÉ	Pathologie médicale.
BUSQUET	Pharmacologie et ma- tière médicale.
CADENAT	Pathologie chirurgicale.
CHAMPY	Histologie.
CHIRAY	Pathologie médicale.
CLERC	Pathologie chirurgicale.
DEBRÉ	Hygiène.
I. de JONG	Anatomie pathologique.
DUVOIR	Médecine légale.
ECALLE	Obstétrique.
FISSINGER ..	Pathologie médicale.
FOIX	Pathologie médicale.
GARNIER	Pathologie expériment ^{te}
HARVIER	Pathologie médicale.
HEITZ-BOYER	Urologie.
HOVELACQUE	Anatomie.
JOYEUX	Parasitologie.

MM.

LABBÉ (Henri) . . .	Chimie biologique.
LARDENNOIS . . .	Pathologie chirurgicale.
LE LORIER	Obstétrique.
LEMAITRE	Oto-rhino-laryngologie.
LEMIERRE	Pathologie médicale.
LEVY-SOLAL . . .	Obstétrique.
LHERMITTE . . .	Pathologie mentale.
LIAN	Pathologie médicale.
MATHIEU	Pathologie chirurgicale.
METZGER	Obstétrique.
MOCQUOT	Pathologie chirurgicale.
MONDOR	Pathologie chirurgicale.
MOURE	Pathologie chirurgicale.
MULON	Histologie.
PHILIBERT	Bactériologie.
RIBIERRE	Pathologie médicale.
RICHTER Fils . . .	Physiologie
ROUVIÈRE	Anatomie.
STROHL	Physique médicale.
TANON	Pathologie médicale.
TIFFENEAU . . .	Pharmacologie et ma- tière médicale.
VAUDESCAL . . .	Obstétrique.
VERNE	Histologie.
VILLARET	Pathologie médicale.
VELTER	Ophthalmologie.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.

CAMUS	Physiologie
GOUGEROT ...	Pathologie médicale.
GUENIOT	Obstétrique.

MM.

RETTERER Histologie.
ROUSSY Anatomie pathologique.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE

à titre permanent

MM.

AUVRAY Clinique chirurgicale.
 CHEVASSU Clinique chirurgicale.
 LAIGNEL-LAVASTINE Clinique médicale.
 LEREBoullet . Clinique médicale in-
 fan tile.
 LÉRI Clinique médicale.
 LÉPER Clinique médicale.

MM.

OMBRÉDANNE . Clinique chirurgicale in-
 fan tile.
 PROUST Clinique chirurgicale.
 RATHERY Clinique médicale.
 SCHWARTZ Clinique chirurgicale.
 TERRIEN Cliniq. ophtalmologique.

V. — CHARGÉS DE COURS

MM. MAUCLAIRE, agrégé

FREY

CHAILLEY-BERT

LEDoux-LEBARD

Chargé du cours de chirurgie orthopédique chez
 l'adulte pour les accidentés du travail, les
 mutilés de guerre et les infirmes adultes.

Stomatologie. .

Education physique.

Radiologie clinique.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A mon Président de Thèse

Monsieur le Professeur P. CARNOT

Membre de l'Académie de Médecine

Professeur de Thérapeutique

Médecin de l'Hôpital Beaujon

Officier de la Légion d'Honneur

*Qui a bien voulu me faire le
très grand honneur de présider cette
thèse et me guider au cours du
travail.*

A mes Maîtres de la Faculté de Paris

A mes Maîtres de la Faculté de Pétrograd

A la mémoire de mon frère

A mes parents

*Faible témoignage de ma
profonde gratitude*

Meis et amicis

AVANT - PROPOS

Avant d'aborder notre sujet, nous avons l'agréable devoir d'apporter ici le témoignage de notre profonde gratitude à Monsieur le Professeur P. Carnot pour la bienveillance avec laquelle il nous a accueilli dans son service, et pour les précieux conseils qu'il nous a prodigués, avec tant d'indulgence, au cours de ce modeste travail.

Qu'il nous soit également permis de dire au Maître, que les meilleurs souvenirs de notre vie d'étudiant, se rattachent à ces charmants voyages d'études médicales, organisés sous sa savante direction, dans les stations thermales et climatiques de la Savoie, de l'Auvergne et du Littoral méditerranéen.

L'attrait de cette méthode d'enseignement était pour nous tout aussi séduisant que la beauté des sites parcourus et restera toujours vivant en notre esprit.

ÉTUDE

DE L'ACTION CARDIOTONIQUE ET DIURÉTIQUE DU SCILLARÈNE

INTRODUCTION

Ces temps derniers, il semble qu'un mouvement scientifique se soit manifesté autour de la question thérapeutique de la scille, envisagée comme médicament cardiorénal.

Ce remède de l'antique pharmacopée, après de nombreuses vicissitudes, revient à l'ordre du jour.

La raison paraît en être dans les recherches de la chimie moderne qui est parvenue à retirer du bulbe de la Scille un principe actif dépourvu des inconvénients locaux et généraux reconnus à la *Scilla maritima*.

Après divers auteurs, nous avons cherché à étudier cliniquement la valeur de ce médicament, ses indications, ses avantages, ses inconvénients.

Cette étude se divise en plusieurs chapitres.

Après l'historique de la question de la Scille, nous étudierons les propriétés physiques et chimiques de son glucoside cristallisé, appelé Scillarène, puis ses caractères pharmacodynamiques, son mode d'action, ses indications cliniques générales et spéciales, dérivées de ses propriétés cardiotoniques et diurétiques, enfin sa posologie et son mode d'emploi.

CHAPITRE I

Histoire Médicale de la Scille

Dès la plus haute antiquité, la Scille, répandue sur tout le littoral Méditerranéen, fut connue, pour ses vertus curatives, par tous les peuples de cette région, Egyptiens, Grecs et Romains.

C'est dans le papyrus d'Ebers (XVI^e siècle avant J.-C.), que l'on trouve la plus ancienne mention de « l'oignon marin ». On peut y voir la formule suivante :

Farine de dattes	1/4
Oignon marin	1/32
Plante d'amanu	1/3
Biére douce	1/3 déna
Bouillir, filtrer et prendre pendant quatre jours.	

Cette prescription servait aux prêtres égyptiens, qui exerçaient l'art de guérir, à combattre les hydrosies. Paw nous apprend dans ses « Recherches philosophiques sur les Egyptiens, les Chinois, etc... » qu'un temple avait même été élevé non loin de Peluse où l'on rendait un culte spécial à l'oignon marin.

En Grèce, ce fut le philosophe et médecin Epiménide (584 avant J.-C.) qui découvrit les propriétés thérapeutiques de la Scille. Il en faisait un usage tellement large que l'on identifia la plante au médecin. De là, ce nom synonymique de la Scille : Epimenidœa.

A peu près à la même époque, un autre philosophe qui exerçait la Médecine, Pythagore, aurait écrit un livre où, au dire de Pline, il décrivait toutes les vertus théra-

peutiques de la Scille. On sait, en effet, que Pythagore vécut longtemps en Egypte, et qu'il y fut initié, par les prêtres, à leurs connaissances secrètes de l'art de guérir.

Aux temps d'Hippocrate, la Scille était couramment employée surtout dans les diverses maladies accompagnées d'hydropisies, ainsi que l'on peut s'en rendre compte, en parcourant les livres du Maître Grec. Théophraste rapporte une pratique assez singulière des Grecs de planter près des maisons des oignons de Scille pour conjurer les maléfices (*Historia Plantarum VII*). Celse eut également la Scille en haute estime pour ses effets diurétiques. Pline nous enseigne que la Scille est un diurétique très actif, fort utile contre les hydropisies. Il est l'auteur de l'oxymel scillitique qui a subsisté jusqu'à nos jours. Pline mettait en garde contre les doses élevées de la Scille pouvant amener la « syncope ».

Gallien décrivit longuement les raisons de l'emploi thérapeutique de la Scille. Il la maniait *larga manu*, selon les prescriptions des précédents auteurs, mais il ne nous a pas laissé de considérations personnelles à ce sujet.

Ainsi, la renommée de la Scille, en tant que médicament diurétique et résolutif des hydropisies, était nettement établie par la science médicale de l'Antiquité.

Comme l'a dit en 1875 Ernest Labbée, dans son article du *Dictionnaire des Sciences Médicales*, de Dechambre: « C'est l'un des médicaments les mieux étudiés par les médecins de l'antiquité, qui connaissaient à fond toutes ses propriétés et ses meilleurs modes de pré-

paration; tellement que les recherches modernes n'ont ajouté que peu de chose à son histoire. Qu'on lise les articles consacrés à cette substance dans les ouvrages de Pline et de Dioscoride... et l'on sera surpris d'y trouver le résumé à peu près complet de nos connaissances actuelles sur les principales propriétés thérapeutiques de la Scille. »

C'est dans un manuscrit de Dioscoride (VI^e siècle) que l'on trouve un dessin du bulbe de la Scille et une excellente description de la plante et de ses propriétés.

A l'instigation de ces premiers Maîtres de la Médecine, la Scille fut considérée à travers les âges comme un fameux « *mucum incidens et resolvens* », le meilleur de la classe des « *acria diuretica* ».

A la fin du Moyen Age, la Scille est oubliée.

Elle renaît à nouveau avec Van Swieten (1700-1777), qui recommande son usage dans les cardiopathies et les hydropisies. Il est intéressant de rappeler que Van Swieten enseignait de ne pas élever les doses jusqu'à déterminer les vomissements, sous peine de voir l'effet diurétique s'amoindrir.

Mais, peu de temps après, William Withering introduisit la digitale en thérapeutique cardiaque. Ce médicament, « l'un des plus grands bienfaiteurs de l'humanité », comme s'exprime le Professeur Vaquez, occupa la place prépondérante et presque exclusive en cardiologie, faisant tomber dans un oubli quasi complet, la Scille. Celle-ci est désormais bannie du domaine des remèdes cardiotoniques, à telles enseignes que Huchard, dans sa

« Thérapeutique clinique » (éd. 1909), n'en fait aucune mention, pas plus d'ailleurs que le Professeur Vaquez dans son magistral traité : « Les Maladies du cœur » (1921).

Dès lors, l'on n'assigne plus à la Scille qu'une place secondaire parmi les diurétiques; encore n'est-elle prescrite, à ce titre, qu'associée à d'autres médicaments, tels : les fameuses pilules de Lancereaux, le Vin diurétique de la Charité, etc.

C'est Mendel, comme le remarque L. Cheinisse, « qui, dès 1918, s'est appliqué à réhabiliter la Scille ». Dans ses mémoires, dont l'un porte le titre suggestif : « Sur la Scille, un remède injustement délaissé », cet auteur rapporte des observations de cardiopathies traitées avec succès par la poudre de Scille. Les travaux de Mendel réveillent alors l'intérêt des médecins, qui commencent à communiquer les cas de cardiaques décompensés, favorablement influencés par le médicament délaissé; mais l'incertitude régnait encore parmi les praticiens, en raison de l'inconstance thérapeutique de la Scille, et son emploi restait limité, par crainte des inconvénients secondaires qu'elle pouvait provoquer.

Cette situation d'attente dura jusqu'à l'introduction en médecine du glucosine cristallisé, le principe actif, isolé en 1922 du bulbe de la Scille par le Professeur Stoll de Zurich et qu'il nomma le Scillarène.

Le Professeur Gabriel Perrin, de Clermont-Ferrand, a, le premier, en France, étudié les propriétés physiologiques et les indications cliniques de ce médicament, dans un article important publié par la *Gazette des Hôpitaux* du 10 juillet 1923.

CHAPITRE II

Description de la plante et de ses substances actives

La Scille (« Je suis celle qui se subdivise »), *Scilla Maritima*, est une plante bulbeuse, de la famille des Liliacées, qui croît en grande abondance sur les rivages sablonneux de la Méditerranée. Le bulbe, toujours sorti à moitié du sol, est piriforme, il a les dimensions d'un poing, et donne naissance à une tige de un mètre et demi de hauteur. L'inflorescence est disposée sous la forme d'épis de fleurs blanchâtres. Le fruit, brun olive, est une capsule papyracée triloculaire, qui renferme une dizaine de graines albumineuses.

La partie employée en médecine est le bulbe récolté en août. Il est composé de squames très serrées. On utilise les squames moyennes qui sont rosées, épaisses et amples. La pharmacopée française proscriit les squames extérieures qui sont trop papyracées, et les profondes, blanches, très riches en mucilage, presque inactives au point de vue pharmacologique. Il en résulte que les préparations françaises possèdent une activité plus grande que les préparations similaires des pharmacopées étrangères, dans lesquelles le bulbe entier est utilisé.

Quelle est la composition de la plante ?

En 1812, parut la première analyse de Vogel, où l'on voit mentionner la présence d'un principe actif : la scillitine.

D'après les auteurs modernes, on trouve dans la Scille: du mucilage, du lévulose, de la dextrine, de l'amidon, des matières résineuses, des raphides d'oxalate de chaux. Les sucres sont en telle abondance que dans certains pays, en Grèce, par exemple, la Scille sert à préparer des boissons alcooliques réputées. Les matières résineuses, âcres et caustiques sont assez abondantes pour avoir justifié l'usage externe de la Scille, en médecine populaire, contre les rhumatismes. Les raphides d'oxalate de chaux produisent des éraillures de l'épiderme et des muqueuses permettent le passage des substances irritantes dans le tissu sous-cutané et la rubéfaction consécutive.

Quant aux principes actifs de la plante, nombreuses furent les tentatives, faites pour les isoler. Vogel décrit en 1812 la Scillitine, Thomson en 1831, la Scillitite. Merck trouva, en 1879, dans la Scillitine 3 substances: la Scillipicrine, la Scillitoxine, la Scilline. Jamersted isola la Scillaïne (1880). Waliszewski attribua à la Scille, en 1899: la Scillipicrine, la Scillénine et la Scillamarine. Ewins, en 1912, trouva un glucoside et en prépara une teinture officinale. Enfin, le Professeur Pouchet retira un glucoside du groupe des sapinines, la Saposcilline.

Dans les traités de Pharmacologie, la question des principes actifs contenus dans la Scille est exposée d'une façon peu concordante. Ainsi, d'après le Professeur Pouchet, on trouve dans la Scille : la Scillipicrine, « matière résineuse, plutôt diurétique », un glucoside, la Scillaïne ou scillitoxine, douée d'une extrême énergie « lorsqu'elle est préparée avec la plante fraîche »; la Scilline, douée de propriétés émétocathartiques.

L. Reutter, dans son récent « Traité de Matière

Médicale et de Chimie Végétale », de 1923, résume d'une façon différente la composition de la Scille.

« Cette drogue renferme beaucoup d'eau, de sucre, du tanin, de la scilline, de la scillipicine, de la scillitoxine, ou scillanine, et de la scinitrine. » L'auteur dit que tous ces corps « ne sont pas de substances encore bien définies quant à leur composition chimique, car elles n'ont pas été obtenues à l'état pur. »

On comprend, dès lors, pourquoi la Scille fut délaissée. Nous ne saurions mieux le dire que le Professeur Gabriel Perrin, de Clermont-Ferrand : « La Scille avait du mal à entrer dans la thérapeutique moderne. C'est qu'en effet, les résultats obtenus avec ce médicament étaient très incertains; la mauvaise qualité des préparations galéniques (extraits, teintures, etc.) et surtout la teneur variable des bulbes en principes actifs, avaient beaucoup contribué à ce discrédit. Ces variations, comme pour la digitale, d'ailleurs, sont parfois énormes, pouvant aller du simple au double. En outre, à côté des principes actifs qui paraissent avoir des effets physiologiques excellents (action cardio-tonique, action diurétique, résorption des épanchements, la poudre de Scille renferme des substances qui sont loin d'être inoffensives. »

En effet, la teneur en principes actifs varie suivant le pays de provenance du bulbe, l'âge de la plante, le moment où le bulbe est cueilli, la série de squames, seules les moyennes étant actives et propres à l'usage pharmaceutique.

Les phénomènes secondaires nuisibles sont fréquemment notés avec les préparations galéniques. Nous

avons vu précédemment de quelle façon les raphides d'oxalate de chaux produisant la solution de continuité des téguments et des muqueuses, favorisent l'inoculation des matières irritantes, contenues dans la Scille. Les ouvriers qui préparent les bulbes contractent couramment des affections cutanées qui, d'abord localisées aux mains et aux bras, sont transportées aux yeux et aux autres muqueuses. C'est à la même cause qu'il convient d'attribuer les incidents observés au cours du traitement par les préparations courantes de la Scille : nausées, vomissements, diarrhée, hématuries, traduisant l'effet irritant sur le tube digestif et le rein.

« Ce qu'on avait fait pour la digitale, écrit le Professeur Gabriel Perrin, il convenait de le faire pour la Scille : isoler les principes actifs et étudier leurs effets physiologiques. Tout récemment, Stoll et Sutter sont parvenus à isoler un corps nouveau, chimiquement pur, se présentant sous la forme d'un glucoside cristallisé, de couleur blanche, qu'ils ont appelé le Scillàrène. » (*Gazette des Hôpitaux*, n° 55, 1923).

CHAPITRE III

Mode de préparation du glucoside de la Scille et ses propriétés physiques et chimiques

D'après le Professeur Stoll, le procédé de préparation du Scillarène est le suivant :

On part de l'extrait alcoolique du bulbe de la Scille pulvérisé. Cet extrait contient, à côté du principe actif, une très grande quantité de substances accessoires, des hydrates de carbone, surtout. Le glucoside s'y trouve sous forme de tannate. On décompose ce tannate de scillarène en le dissolvant dans de l'eau et en précipitant le tannin. De la solution aqueuse qui contient maintenant le glucoside à l'état libre, on passe à une solution dans du chloroforme. On procède ensuite à l'évaporation à sec, dans le vide, à basse température, et le scillarène se précipite sous forme de petites granules.

On parvient à cristalliser ce produit dans les alcools éthylique et méthylique, dilués avec de l'eau et de l'éther. Le produit cristallisé, par exemple, dans l'alcool méthylique dilué, se présente sous forme de beaux prismes brillants, fins et minces, isolés ou en amas. Ces cristaux contiennent 80/0 d'alcool de cristallisation, qui s'évapore par dessiccation dans le vide complet à 76°. Le produit, ainsi traité par le chauffage et la dessiccation, n'a rien perdu de ses propriétés pharmacologiques.

Le Scillarène est soluble dans l'eau, dans l'alcool

méthylique et éthylique, dans le chloroforme. Il est très peu soluble dans l'éther.

En ce qui concerne ses propriétés chimiques, le Scillairène ne réduit pas la liqueur de Fehling. Il se montre extrêmement sensible envers les agents hydrolysants. A une température de 60 à 70°, il est hydrolysé déjà en solution purement aqueuse, ce qui diminue considérablement son activité physiologique. Les acides dilués scindent le glucoside déjà à froid en deux parties, dont l'une, le composant sucré, réduit fortement la liqueur de Fehling, tandis que l'aglucone constitue la scillaridine qui forme des cristaux presque insolubles dans l'eau. Les recherches pharmacologiques ont montré que la Scillaridine est dépourvue des propriétés de la Scille.

La très grande sensibilité du glucoside de la Scille envers les agents hydrolysants explique les échecs des auteurs qui cherchaient à l'isoler. Ils ont opéré à des températures trop élevées, en présence d'acides, ce qui devait amener la décomposition du glucoside.

CHAPITRE IV

Etude Pharmacodynamique

L'expérimentation sur les animaux, si utile et si instructive lorsqu'il s'agit de démembrer et d'analyser les phénomènes biologiques normaux, donne des renseignements approximatifs et incertains dans l'appréciation d'une substance médicamenteuse, destinée à l'homme malade, et que l'on expérimente sur les animaux sains. Cette réserve d'ordre général faite, nous allons exposer les recherches de laboratoire poursuivies depuis trois ans sur les propriétés pharmacodynamiques du glucoside de la Scille.

I. TOXICITÉ DU SCILLARÈNE

Il est très important, pour l'étude pharmacodynamique d'un médicament, de connaître son titre de toxicité. Cet index de toxicité permet de comparer les différents médicaments de la même série, d'avoir un étalon pour les préparations dérivées de la substance en question, et de vérifier la pureté et l'activité d'un produit employé.

La détermination du titre pharmacodynamique de toxicité est faite par la méthode de Houghton. On opère sur les grenouilles préalablement pesées. En injectant dans le sac lymphatique des doses progressivement croissantes de la substance étudiée, on arrive à la dose minima qui amène la mort, sans que l'on tienne compte de la durée de l'intoxication. La dose minima létale est rame-

née au gramme de grenouille pour constituer le titre de toxicité appelé D.-G., c'est-à-dire dose-grenouille.

Markwalder procéda à la détermination des D.-G. du bulbe de la Scille en se servant de la méthode de Houghton. Il trouva qu'un kilo de squames desséchées contenait 5 millions de D.-G. en moyenne. Ce chiffre est une moyenne, résultat de variations numériques considérables, allant du simple au double suivant la provenance du bulbe et le mode de préparation des écailles.

Comparativement, un kilo de feuilles de digitale contient deux millions de D.-G. Il en résulte que la Scille est extrêmement active, cette activité étant exprimée en D.-G.

En ce qui concerne le glucoside, le Professeur Straub obtint les chiffres suivants :

Une D.-G. de Digitoxine est égale à	0 gr. 000.003.5 ;
Une D.-G. de Strophantine. —	à 0 gr. 000.001 ;
Une D.-G. de Scillarène. —	à 0 gr. 000.000.8 ;

Autrement dit, un milligramme de Scillarène contient 1200 D.-G.

Il apparaît donc que la Scille, dépassant la digitale en activité, contient un glucoside qui est presque 4 fois $1/2$ plus toxique que la digitoxine, cette activité ou toxicité étant exprimée en D.-G., bien entendu.

Obtenue par la méthode décrite, la D.-G., d'une substance médicamenteuse, n'est qu'un titre spécifique et constant pour l'animal choisi. Nous avons dit plus haut l'usage que l'on pouvait en faire, pour comparer les différents médicaments d'une classe, et pour vérifier l'activité d'un produit à employer en pratique et des prépara-

tions qui en dérivent. Cet index ne peut jamais être à la base de la posologie médicamenteuse : il est impossible de deviner les doses thérapeutiques dont aura besoin un homme malade, en partant de la dose mortelle pour un animal à sang froid.

En effet, nous avons vu que le Scillarène est quatre fois plus toxique que la digitoxine, la comparaison étant faite en nombre de D.-G. par milligr. de substance. Mais les doses thérapeutiques de ces deux substances ne sont pas entre elles dans le même rapport que les D.-G. respectives; dans le cas présent, le rapport est inverse. Ainsi, la dose employée de digitoxine contient 150 D.-G. en moyenne, celle de Scillarène en renferme 600.

C'est que la dose thérapeutique est subordonnée à de multiples conditions réalisées par les phénomènes d'accumulation, de résorption, de transformation que le médicament subit dans l'économie, d'élimination enfin. En outre, chaque animal réagit à sa propre manière envers une substance médicamenteuse.

Nous allons passer maintenant à l'étude de ces conditions, et cette étude devient précise et même susceptible des évaluations numériques, justement grâce au titre constant de toxicité et d'activité de la substance en question.

2° ACCUMULATION

L'accumulation de la Scille et de son glucoside est très faible, presque nulle. Cette propriété, d'une importance capitale au point de vue pharmacodynamique et surtout thérapeutique, ressort nettement des expériences effectuées par Jenny et Kwanichiro Okushima.

On sait que le cœur isolé de la grenouille, arrêté en systole sous l'influence de la digitale, n'est plus susceptible de reprendre son activité, si on procède ensuite à des lavages répétés avec du liquide de Ringer. Il en est tout autrement avec le Scillarène.

Dans les mêmes conditions d'expérience, Jenny faisant agir des doses fortement actives de Scillarène sur le cœur de la grenouille, obtient sa mort en systole. Mais la mort n'est qu'apparente, car les lavages répétés dans une solution de Ringer débarrassent du Scillarène la fibre myocardique et le cœur reprend ses battements normaux. Le pouvoir d'adhésion du glucoside de la Scille au tissu cardiaque est donc relativement très faible. Il découle de cette constatation expérimentale la conclusion pratique, vérifiée cliniquement par tous les auteurs, à savoir que l'usage thérapeutique du Scillarène peut être poursuivi à longue échéance sans exposer le malade aux phénomènes d'accumulation.

Un auteur Japonais Kwanichiro-Okushima a procédé à l'évaluation numérique du phénomène de l'accumulation du Scillarène. L'évaluation numérique est rendue possible par la méthode de Hatcher et Brody. Les auteurs américains injectent très lentement au chat, dans les veines, des solutions fortement étendues d'un glucoside et trouvent pour chaque substance une dose mortelle constante qu'ils ramènent au kilogramme d'animal.

La dose mortelle connue, on n'en injecte que la moitié à une série de chats, c'est la dose préparatoire. Ensuite, après un temps variable pour chaque animal, on mesure la dose nécessaire pour amener la mort. Cette deuxième dose, supplémentaire, sera supérieure à la moitié de la dose mor-

telle, vu que pendant l'intervalle, écoulé entre les deux injections, une certaine quantité de la 1^{re} dose s'est déjà éliminée.

La dose supplémentaire sera donc en rapport plus ou moins direct avec le laps de temps qui sépare les deux injections; autrement dit, la valeur de la dose supplémentaire est conditionnée par l'accumulation, celle-ci mesurée par le temps qui s'est écoulé entre les deux injections.

L'auteur Japonais a constaté par cette méthode que le pouvoir d'accumulation du Scillarène est très faible. Le tableau suivant présente le résultat de ces expériences.

Figure 1

SCILLARÈNE

N°	Poids	Dose préparatoire en % de la dose mortelle	Dose supplém ^{en} nécessaire pour amener la mort en %	Quantité accumulée en %	Durée en heures
1	2.760	50	57	43	16
2	2.040	50	66	34	20
3	2.330	50	83	17	24
4	2.000	50	77	23	24
5	1.080	50	91	9	42
6	3.580	50	98	2	48

STROPHANTINE

1	2.480	50	79	21	34
2	2.320	50	90	10	48
3	1.800	50	92	8	48

DIGITOXINE

1	2.800	50	55	45	48
2	3.200	50	72	28	72

On voit, d'après le tableau précédent, que 48 heures après la première injection préparatoire, il reste accumulé dans l'organisme 2 0/0 de scillarène, 8 0/0 de strophantine et 45 0/0 de digitoxine.

En faveur de l'élimination rapide et faible du Scillarène plaide encore cette constatation, que les doses supplémentaires sont directement proportionnelles à la durée de l'injection.

La valeur des doses supplémentaires est plus grande avec une injection faite rapidement, et moindre avec celles poussées lentement. Ce phénomène ne se produit pas avec la strophantine, sans parler de la digitoxine. L'auteur conclut que l'organisme est capable de se débarrasser de la Scille, dans une certaine mesure au cours même de l'injection.

Sans vouloir transposer à la clinique les résultats du laboratoire, nous sommes néanmoins obligés d'accepter les conclusions de ces expériences, qui corroborent pleinement les constatations pratiques faites sur l'usage inoffensif prolongé de la Scille et de son glucoside cristallisé.

3° ELIMINATION

Les phénomènes de l'accumulation d'un médicament sont intimement liés à ceux de son élimination. Il n'existe à ce sujet d'autres recherches expérimentales que celles de Jenny. Cet auteur faisant des expériences sur l'action cardiotonique du Scillarène, dont on lira l'exposé plus bas, trouva, dans les urines des animaux traités, une

substance présentant les mêmes propriétés pharmacodynamiques que le glucoside. L'auteur croit que le Scillarène s'élimine en nature, sans subir de transformations et dans les 24 heures qui suivent son introduction dans l'économie.

4° TOLÉRANCE

Nous avons dit plus haut, dans le chapitre II, que, parmi les raisons qui ont contribué à l'abandon thérapeutique de la Scille, il y avait celle des phénomènes secondaires d'intolérance, tels que nausées, vomissements, d'arrhée, hématuries.

La tolérance gastrique ne se laisse pas mesurer chez l'animal d'une façon précise. Cependant, on peut arriver à une certaine analogie expérimentale par l'effet inflammatoire d'une injection intradermique. Se servant de la méthode de Frommherz, Kwanichiro Okushima injecta des solutions diverses dans l'oreille du lapin. Les injections furent faites dans l'épiderme, dans les endroits privés de vaisseaux plus ou moins importants. La résorption a lieu si lentement que l'on peut employer des doses mortelles sans réaction générale. Si l'on injecte du Scillarène de la façon décrite, il ne se produit qu'une légère réaction congestive, qui disparaît rapidement.

Les constatations cliniques prouvent la tolérance parfaite du glucoside de la Scille par le tube digestif. Les auteurs qui ont employé ce principe actif ne rapportent aucun exemple d'intolérance gastrique et n'ont pas constaté non plus des phénomènes secondaires généraux. Chez aucun de nos malades, nous n'avons observé de phénomènes nuisibles à ce double point de vue.

5° ACTION SUR LE CŒUR

En 1772, Fr. Home montra pour la première fois, que la Scille agissait sur le cœur. Plus tard, en 1866, deux médecins anglais, Hilton Fagge et Stevenson, conclurent de leurs expériences sur les animaux que la Scille avait une action cardiotonique comparable à celle de la digitale. Dès lors, la notion des propriétés cardiotoniques de la Scille devint courante et fut généralement admise.

Boden et Neukirch expérimentèrent le Scillarène sur le cœur isolé de lapin plongé dans du liquide de Tyrode. Sous l'influence du glucoside de la Scille, le cœur diminue le nombre de ses battements, qui deviennent plus forts et plus amples. Ensuite, le ralentissement cardiaque fait place à l'accélération qui s'accompagne de la diminution d'amplitude des battements. En même temps, avec la tachycardie, surviennent les troubles du rythme. Les ventricules meurent en premier lieu, tandis que les oreillettes continuent à être animées, pendant un certain temps encore, de battements précipités. A la fin, le cœur s'arrête, contracturé en systole.

Les tracés électrocardiographiques montrèrent aux auteurs la nature des troubles du rythme survenant au début de l'intoxication, après la phase de ralentissement et d'augmentation d'amplitude. Il s'agit des extrasystoles auriculo-ventriculaires d'abord, et de la dissociation auriculo-ventriculaire progressivement totale ensuite.

Parti d'un autre ordre d'idées, Jenny étudia les rapports du Scillarène avec les sels de Ca et de K, contenus dans le liquide de Ringer. On sait que les sels de potasse

excitent le nœud sinusal, paralysent les ventricules et arrêtent le cœur en diastole. Les sels de chaux, au contraire, paralysent le nœud sinusal, excitent les ventricules et produisent la mort en systole. La digitale agit de façon analogue aux sels de chaux. Le cœur traité préalablement par la digitale devient plus sensible pour le Ca; les deux substances surajoutent leurs effets, se renforcent mutuellement.

Jenny plonge le cœur isolé de grenouille dans la solution normale de Ringer. En ajoutant du Scillarène, il constate le ralentissement du rythme avec augmentation d'amplitude et allongement diastolique dans la première phase; de la tachycardie, avec troubles de conductibilité, dans la deuxième phase, et la mort en systole, en dernier lieu.

En plongeant le cœur isolé dans du Ringer privé de sels de chaux, on constate que, sans changer le nombre des battements, l'amplitude de ceux-ci diminue. Si on ajoute du Scillarène à ce moment, il se produit une régularisation du rythme et le rétablissement de l'amplitude normale. Fait-on augmenter les doses du Scillarène dans ces conditions, le cœur présentera les phénomènes de l'intoxication amenant son arrêt, en diastole ou en relâchement incomplet cette fois-ci. La dose mortelle du Scillarène dans ce dernier cas, c'est-à-dire dans du Ringer privé de chaux, est supérieure à celle de la première expérience dans du Ringer normal. C'est que le Scillarène, comme la digitale, agit synergiquement aux sels de chaux.

Dans une troisième série d'expériences avec du Ringer privé de sels de potasse, on observe la succession des

mêmes phénomènes comme dans la première expérience avec du Ringer normal, mais l'arrêt du cœur, produit par le Scillarène, sera plus rapide, et il en faudra des doses moindres, car les sels de K possèdent une action empêchante pour les effets de la digitale, du Scillarène et des sels de chaux.

Ainsi, se trouve établie l'analogie de l'action du Scillarène et de la digitale.

L'auteur trouve un autre appoint à cette manière de comprendre l'action de la Scille dans ses expériences sur les effets du Scillarène sur les autres muscles de l'économie. Les musculatures intestinales gastrique et utérine des lapins, cobayes et rats sont influencées en ce sens, que la motricité augmente au début, et que la contracture survient ensuite. Les mêmes phénomènes se produisent avec la digitale.

Les expériences et les conclusions de Jenny concordent avec celles de Grünwald, faites peu de temps après.

Pour résumer, nous dirons que le Scillarène ralentit le cœur, en augmentant l'amplitude des battements et en allongeant la diastole. A la phase d'intoxication surviennent des troubles du rythme, consistant en tachycardie avec extrasystoles et aboutissant, par la dissociation auriculo-ventriculaire progressive, au blocage total du cœur. La mort se fait en systole, frappant d'abord les ventricules et ensuite les oreillettes.

CHAPITRE V

Etude clinique du glucoside de la Scille

1° SON MODE D'ACTION EN TANT QUE CARDIOTONIQUE

Il ressort nettement des recherches pharmacodynamiques récentes, que la Scille et son glucoside cristallisé possèdent une action cardiotonique manifeste. Nous allons maintenant préciser en quoi consiste cette action.

La cardiologie moderne a procédé à l'analyse minutieuse des troubles cardiaques qui revêtent des modalités différentes, suivant que telle ou telle fonction du cœur est touchée. Les données nouvelles doivent avoir leur répercussion sur la manière de concevoir le mode d'action d'un médicament cardiaque. On ne peut plus réunir, sous la dénomination globale et un peu simpliste de tonocardiaques, des médicaments qui, tout en ayant une influence favorable sur le cœur malade, sont doués d'une action physiopathologique élective sur telle ou telle fonction altérée, alors qu'ils restent sans effets sur d'autres également troublées.

On attribue au cœur les fonctions suivantes :

1° *Une fonction chronotrope*, excitatrice du sinus, d'où part, à intervalles réguliers et égaux, l'influx moteur qui suscite la révolution cardiaque ;

2° *Une fonction dromotrope*, de conductibilité, de transmission de cet influx aux différents segments du cœur ;

3° *Une fonction bathmotrope*, d'excitabilité propre à tous les segments, pouvant devenir le point de départ de stimuli autonomes;

4° *Une fonction inotrope*, de contractilité de la fibre myocardique;

5° *Une fonction de tonicité*, qui est une propriété encore mal connue, dans laquelle interviennent l'élasticité des fibres, « un état de contractilité résiduelle » (Lutembacher), de relâchement incomplet, permettant au cœur de résister à la distension lors de la diastole.

Le Scillarène, ainsi que la digitale, semble porter, en premier lieu, son action sur la fonction chronotrope. L'effet thérapeutique commence par s'exercer sur le sinus, en diminuant à la minute les excitations originelles. Le médicament produit donc un ralentissement qui, étant sinusal, intéresse le cœur tout entier. Consécutivement au ralentissement, l'amplitude de chaque contraction augmente et le temps diastolique s'allonge.

Si l'action du médicament se prolonge, ou s'il a été ordonné à une dose plus forte, la fonction de conductibilité sera influencée. Nous pouvons déduire ce fait des expériences de Boden et Neukirch, contrôlées par l'électrocardiographie (voir Chap. IV, paragraphe 5). L'effet frénateur sur le pouvoir de propagation des stimuli sinusaux à travers le faisceau conducteur commençait par le blocage partiel et aboutissait au blocage complet, à la dissociation auriculo-ventriculaire. A cette phase d'intoxication, les oreillettes sont animées de battements précipités, tandis que les ventricules, ne recevant plus d'inci-

tations sinusales normales, deviennent le siège des contractions lentes, autonomes, indépendantes de celles des oreillettes.

L'intervention thérapeutique aura pour but de mettre à profit la première période de cette phase, d'utiliser l'action frénatrice sur le faisceau conducteur, afin d'empêcher les contractions débiles de l'oreillette d'arriver aux ventricules. Ceux-ci ne répondront qu'aux excitations fortes, capables de se frayer un passage à travers le faisceau partiellement bloqué, et se contracteront dès lors avec énergie.

Nous devons faire remarquer qu'aucun auteur n'a signalé en clinique des cas de dissociation auriculo-ventriculaire. Les doses thérapeutiques de Scillarène, même fortes, et après un usage prolongé, n'arrivent pas à saturer le faisceau conducteur, grâce au pouvoir minime d'accumulation du médicament. Au laboratoire, au contraire, les doses employées dans les expériences étaient fortement toxiques; de là viennent les résultats obtenus.

En ce qui concerne la fonction d'excitabilité, elle est accrue sous l'influence du glucoside de la Scille. Les expériences de laboratoire démontrent l'apparition des extrasystoles après la phase de ralentissement et au cours même des troubles de la conductibilité. Chez les malades traités par le Scillarène des extrasystoles ont été observées par Massini.

Le bigéminisme n'a pas été noté, bien que ce trouble du pouls soit relativement fréquent avec la digitale. Notre observation (N^o 4) est intéressante à ce point de vue. La

digitale ayant amené le bigéminisme, cette médication avait été suspendue et remplacé par le Scillarène à raison de 45 gouttes par jour. Nous avons noté qu'au cours de ce traitement prolongé pendant quinze jours, le bigéminisme avait disparu le troisième jour et les extrasystoles le cinquième.

L'absence du bigéminisme et la rareté des extrasystoles s'expliquent par l'élimination rapide du médicament. Faisons aussi remarquer qu'en général, d'après le Professeur Vaquez, les extrasystoles, apparaissant au cours d'un traitement, signifient une lésion avancée du myocarde.

On ne trouve pas dans la littérature des indications précises au sujet de l'action du Scillarène sur la contractilité et la tonicité du cœur. Ces propriétés de la fibre myocardique ne semblent pas être influencées par le médicament, qui est, sous ce rapport, comparable à la digitale. Le Glucoside de la Scille, par le ralentissement et la régularisation du rythme qu'il produit, permet au myocarde de reprendre sa tonicité et sa contractibilité normales. C'est une action indirecte, différente de celle du strophantus et de l'ouabaïne, qui influencent directement et électivement la fonction de contractilité et de tonicité de la fibre myocardique.

En résumé, le Scillarène peut être comparé à la digitale. Il exerce son action sur la fonction d'excitation sinusale, qu'il réfrène, sur la fonction de conductibilité, qui se trouve diminuée, et sur la fonction d'excitabilité, qu'il augmente. Ses effets se manifestent par le ralentissement et la régularisation du rythme, le renforcement de l'énergie et de l'amplitude systolique et l'allongement diastolique. La contractilité et la tonicité ne sont pas influencées directement.

2° INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES

A) *Indications générales communes aux autres digitaliques.*

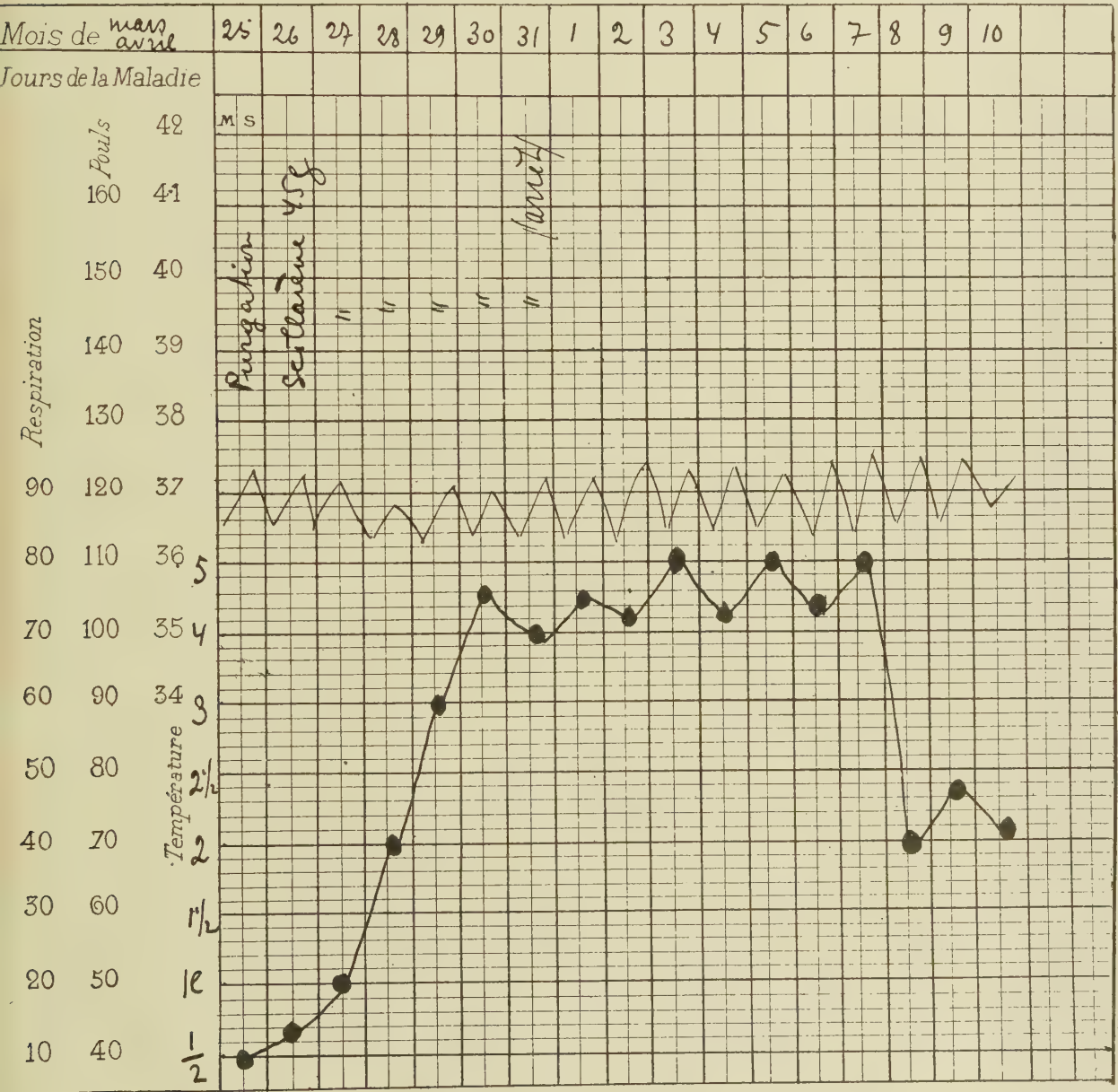
Nous sommes à même, maintenant, de dégager les indications générales du glucoside de la Scille. Ce sont celles de tous les corps digitaliques : hyposystolie, insuffisance ventriculaire droite et arythmie complète en premier lieu.

Possibilité d'utiliser le Scillarène à la place de la digitale

L'hyposystolie et l'insuffisance ventriculaire droite (ancienne asystolie) sont caractérisées par la gêne de la circulation périphérique, la stase veineuse dans les viscères, d'où résultent : œdèmes, cyanose, dyspnée, congestion pulmonaire, oligurie, gros foie douloureux, etc., l'acuité de ces phénomènes morbides étant en rapport avec la phase plus ou moins avancée de la décompensation. Les corps digitaliques, en ralentissant et en régularisant le rythme, renforcent les contractions du ventricule qui se remplit d'une masse importante de sang et la chasse dans le torrent circulatoire, avec une énergie suffisante. Les manifestations cliniques dues à la stase veineuse diminuent et finissent par disparaître : les poumons se dégagent, l'hématose s'améliore et devient suffisante pour permettre une respiration plus libre, le volume du foie diminue, il perd sa sensibilité, la diurèse augmente, les œdèmes se résorbent.

L'arythmie complète répond d'ordinaire à des périodes plus avancées de l'insuffisance cardiaque. Elle est caractérisée par la fréquence accrue des pulsations, inégales en force, en amplitude et irrégulières, séparées par des inter-

Salle Millard 76 Diagnostic Asystolie



vales inégaux. Dans cette « folie cardiaque », comme on la nommait autrefois, le cœur n'est plus régi par le centre sinusal, mais par une infinité d'excitations ectopiques qui naissent dans les différents points de l'oreillette, sans qu'il y ait le moindre synchronisme dans leur production. De là viennent les irrégularités des pulsations. Certains stimuli sont orientés dans le même sens et se renforcent; d'autres s'entrechoquent et s'annihilent, d'où inégalité des pulsations en force. Les corps digitaliques émoussent l'excitabilité de l'oreillette, refrènent le pouvoir de transmission du faisceau conducteur, en rendant plus difficile leur passage. Le Scillarène bloquera les excitations faibles et ne permettra qu'aux plus fortes de parvenir au ventricule, qui, ralenti, se contractera avec plus de force et d'amplitude.

Ainsi, la circulation se rétablit, les accidents de stase diminuent et disparaissent.

L'observation n° 1 fournit une démonstration nette de l'action analogue du Scillarène et de la digitale dans l'insuffisance ventriculaire droite avec tachy-arythmie.

OBSERVATION I

Arythmie complète

M. Pu..., 58 ans, charretier.

Le malade est un habitué du service, s'y présentant pour la quatrième fois depuis le mois de septembre 1922. A chaque séjour, il offre les mêmes signes d'asystolie : dyspnée, cyanose, œdèmes, oligurie, gros foie, tachy-arythmie. La digitale et la théobromine en ont facilement raison, produisant la fonte des œdèmes, la disparition de la dyspnée, la régularisation du rythme et une forte diurèse. Cette fois-ci, le malade présente les mêmes signes cli-

niques : forte cyanose, dyspnée, œdèmes des bourses, des membres de la région lombaire; un peu d'ascite; foie gros, douloureux, avec subictère; oligurie, congestion des bases pulmonaires et tachy-arythmie.

Le malade est mis d'emblée au Scillarène, qui produit un effet rapide et tout à fait comparable à celui que provoquait la digitale lors des précédents traitements. La diurèse à 5 litres survient le troisième jour, et se maintient au taux de 4 litres, même après la cessation du médicament.

La dyspnée diminue et disparaît. Les œdèmes fondent progressivement, le cœur se ralentit et se régularise. Le malade sort très amélioré de l'hôpital.

(Voir la feuille de température avec la courbe de la diurèse.)

OBSERVATION II

Insuffisance du cœur droit chez un emphysémateux

M. Moy, veilleur de nuit, 66 ans.

Entré à l'hôpital le 5 mars 1924, pour dyspnée intense, insomnie, œdèmes des jambes.

Antécédents : Pleurésie en 1875, pneumonie en 1892, chancre soigné en 1874.

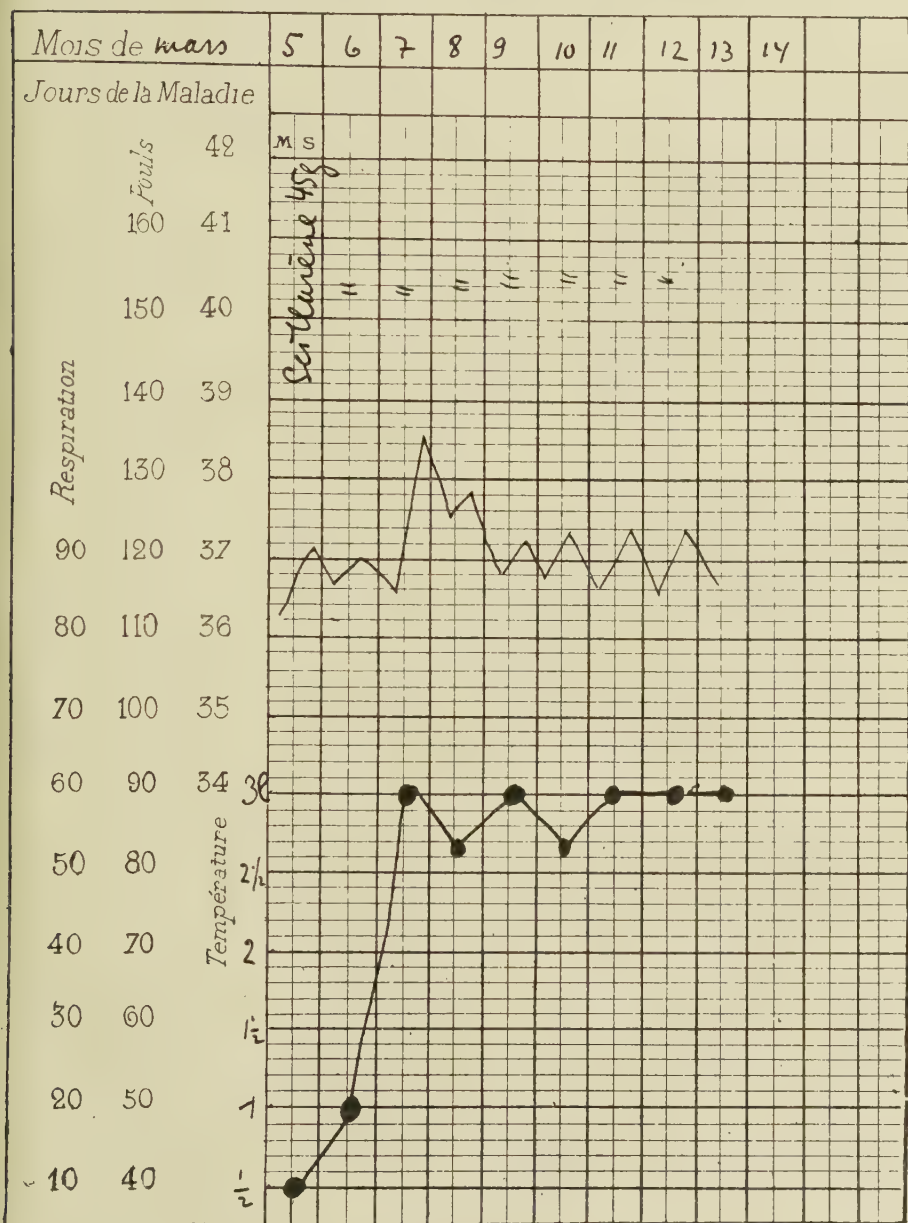
Bronchites à répétition. Crises d'essoufflement, de dyspnée, d'effort et d'œdème malléolaire le soir; depuis une dizaine d'années.

A la suite d'une grippe survenue il y a quinze jours, le malade se sent très oppressé, voit apparaître de gros œdèmes des jambes et souffre d'insomnie persistante.

Le malade est très dyspnéique, assis dans son lit; le facies cyanosé. Œdèmes des membres inférieurs et de la paroi abdominale. Pas d'ascite.

Nom Moy..., âge 68ans

Salle Millard 96 Diagnostic ^{myxomatose}



Au cœur : tachy-arythmie, 90-100 pulsations. La pointe bat dans le cinquième espace, en dehors de la ligne mamelonnaire. La matité cardiaque déborde le sternum à droite.

TA 19-11. Aorte normale.

Foie gros, douloureux.

Urines chargées de pigments, avec albumine.

Oligurie.

Poumons. — Nombreux râles sous-crépitaux aux bases. Les sommets sont obscurs et présentent des signes de sclérose. Emphysème. Râles de bronchite disséminée dans les deux poumons.

Leucoplasie commissurale. Système nerveux normal.

Le malade est purgé et mis au régime déchloruré. Le Scillairène est ordonné à raison de 45 gouttes par jour. La dyspnée diminue et puis disparaît.

Les œdèmes se résorbent progressivement.

Le cœur se régularise et bat à 70. On n'y révèle aucune modification pathologique des bruits ni du rythme.

Le taux des urines passe de un demi-litre à trois litres, après deux jours de traitement, et se maintient à ce niveau.

Le malade est très amélioré. Le sommeil revient. La respiration devient facile.

Malgré les conseils de rester dans le service, sort aussitôt amélioré.

(Voir la courbe de la diurèse.)

Emploi du Scillarène avant le traitement par la quinidine

L'arythmie complète ne cède pas toujours au traitement digitalique seul. La tachy-arythmie fait place assez souvent à la brady-arythmie : le cœur se ralentit, mais reste irrégulier. W. Frey préconisa en 1916 l'emploi de la quinidine qui, entre les mains de Clerc, Vaquez, Lian, donna de très bons résultats dans le traitement de l'arythmie complète. Il est de règle d'instituer avant la cure de quinidine un traitement digitalique, pour renforcer les fonctions ventriculaires et lever la gêne périphérique et viscérale de la circulation. La quinidine, donnée ensuite, régularise, dans plus de 40 0 0 de cas environ (Lian, 1924), les fonctions auriculaires dont la perturbation constitue l'arythmie complète.

R. Kaufmann essaya la préparation préquinidinique, en se servant de Scillarène. Voici ses résultats : sur 50 malades atteints d'arythmie complète, 17 furent préparés avec la digitale, 18 avec le Scillarène, et 13 traités d'emblée par la quinidine, car ils ne présentaient pas de signes de stase.

Sur les 17 malades digitalisés préalablement, 7 (c'est-à-dire 41,2 0 0) eurent le cœur régularisé; sur les 18 traités préalablement avec le Scillarène, 11 (c'est-à-dire 61,1 0 0) reprirent le rythme cardiaque normal, et sur les 15 mis d'emblée à la quinidine, 10 (c'est-à-dire 66,6 0 0) furent guér.s. (Rappelons que ces derniers n'étaient pas décompensés.)

Le Scillarène dans l'insuffisance ventriculaire gauche.

Nous avons vu dans le paragraphe I de ce chapitre, que le Scillarène n'agit pas sur la tonicité et la contractibilité de la fibre myocardique. Ces deux propriétés du cœur ne se trouvent influencées qu'indirectement. Du fait du ralentissement et de la régularisation du rythme, le myocarde reprend sa tonicité première. Sous ce rapport, le Scillarène est encore comparable à la digitale.

La perturbation dans la fonction de tonicité du myocarde se manifeste en clinique, par le syndrome d'insuffisance ventriculaire gauche, décrit par Vaquez, Macquenzie, Lian. L'histoire de l'hypertension, des aortites, de la sclérose rénale aboutit à cet épilogue. Parmi les signes d'insuffisance ventriculaire gauche, les plus importants sont : dyspnée douloureuse, phénomènes angineux d'effort et de décubitus, tachycardie, extrasystoles, bruit de galop. Ensuite, surviennent les crises de pseudo-asthme, de grands accès angineux, l'œdème aigu du poumon. Au cœur s'installe l'insuffisance mitrale fonctionnelle, et, enfin, le rythme alternant, traduisant l'atteinte profonde et le plus souvent irréductible du myocarde. C'est l'ancienne asthénie cardiaque. A la dilatation des cavités gauches, se surajoute celle des cavités droites, et l'on voit se produire les phénomènes de stase veineuse, avec le tableau classique de l'asystolie.

Ce syndrome est justiciable du traitement par le strophantus et l'ouabaïne. La digitale n'a aucune prise sur

lui. Le Scillarène, comme le montrera l'observation III, reste aussi sans action pour des raisons développées plus haut.

OBSERVATION III

*Aortite. Insuffisance cardiaque totale. Sclérose rénale.
Amélioration passagère.*

M^{me} Dub..., 61 ans, ménagère.

Entre dans le service le 4 février pour fatigue générale et douleurs précordiales. Le début des accidents actuels remonte à une dizaine d'années : souffre à des intervalles plus ou moins rapprochés de crises de palpitations ; de douleurs rétrosternales, produisant l'effet d'une barre pesant lourdement sur la poitrine, et de constriction thoracique ; de dyspnée d'effort et de décubitus, empêchant le sommeil.

Elle accuse des céphalées fréquentes, des éblouissements, des bourdonnements d'oreilles, de la sensibilité exagérée au froid, de l'inappétence. Œdème malléolaire, le soir.

A l'examen, on constate que la malade est très apathique, somnolente, amaigrie, pâle, avec muqueuses décolorées. Œdème des jambes. Pas de bouffissure de la face. Odeur ammoniacale de l'haleine. Langue sèche, pâteuse.

Le cœur est gros, la pointe bat dans le sixième espace intercostal, déviée vers l'aisselle. L'aorte est surélevée et bat au-dessus de la fourchette sternale, sa matité déborde le sternum dans le premier et le deuxième espaces intercostaux.

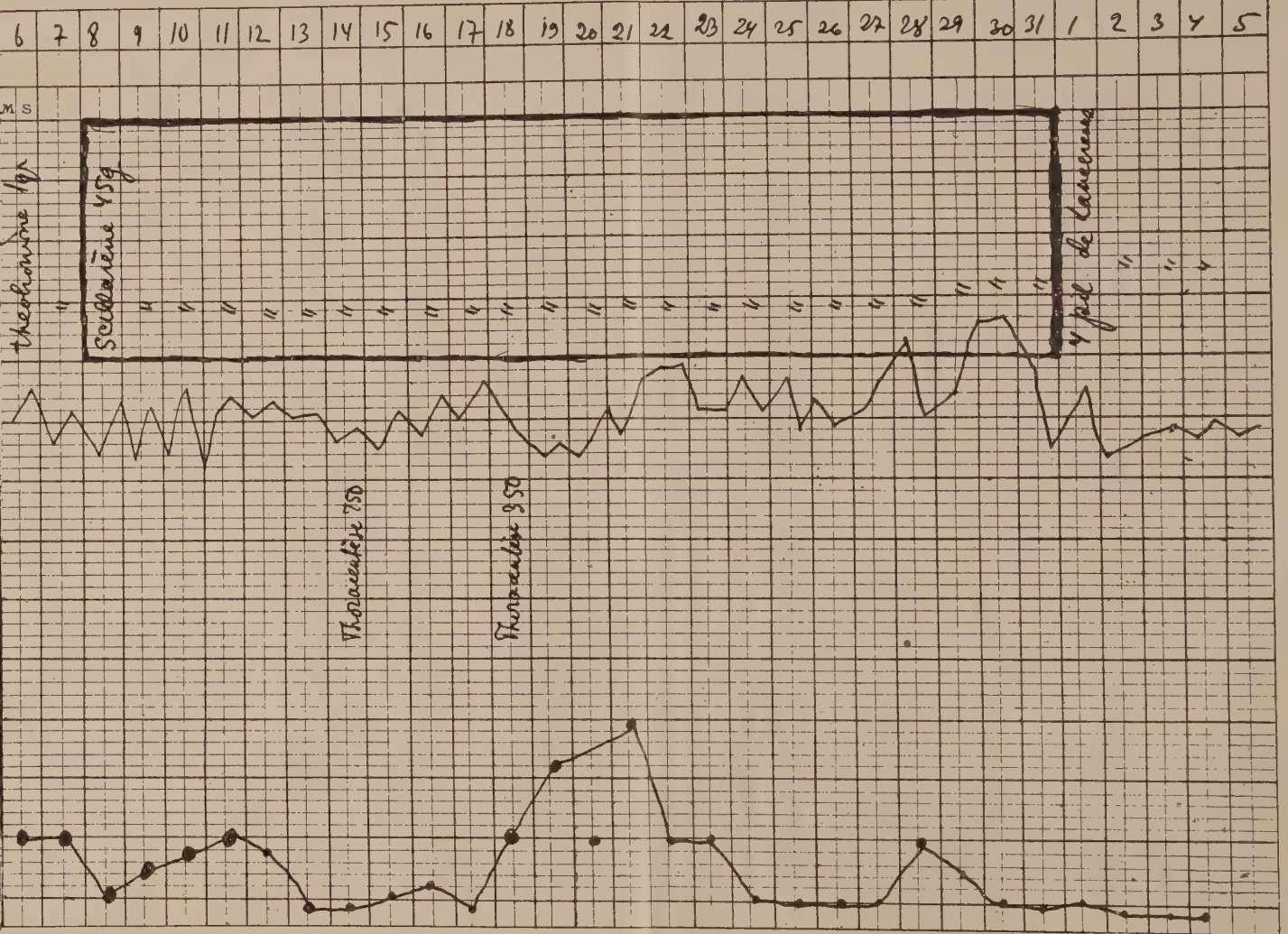
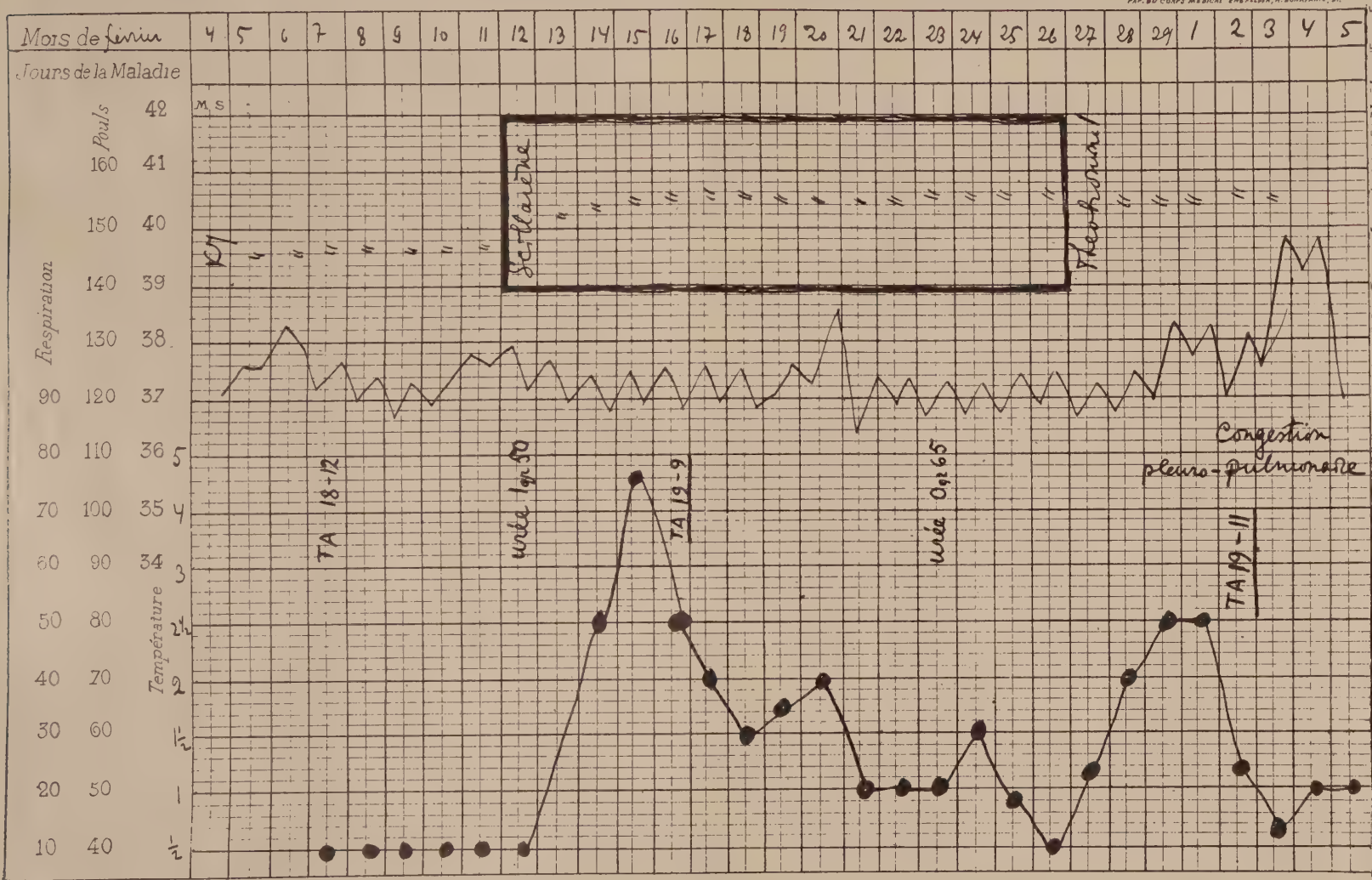
Clangor du deuxième bruit aortique. Bruit de galop. Léger souffle systolique à la pointe.

Radiale dure, roule sous le doigt. Les deux pouls sont égaux, à 100. Tension artérielle égale 18-12, mêmes chiffres de deux côtés.

Salle Jubler 76 Nom Dubois Age 62 Sexe Femme Diagnostic Aortite S. (W+) - Insuffisance cardiaque totale

76 Diagnostic Nom Dubois Age 62 Sexe Femme

PAP. DU CORPS MÉDICAL ENGELDER, R. BONAPARTE, ST.



Râles de congestion aux deux bases. Au sommet droit : souffle intense et retentissement de la voix, dûs, sans doute, à la compression par l'aorte dilatée.

Foie gros, douloureux, déborde de 3 travers de doigt le rebord des fausses côtes. Subictère, pigments biliaires dans les urines. Pas d'ascite.

Urines rares, un demi-litre, contiennent de l'albumine. Urée dans le sang, 1 gr. 50 par litre.

Inégalité pupillaire. La réaction de Wassermann est positive dans le sang. A l'âge de 18 ans, a eu l'accident primaire.

En somme, il s'agit d'une malade âgée, ancienne syphilitique, atteinte d'aortite, et arrivée au stade avancé d'insuffisance cardiaque totale, gauche et droite, le tout compliqué de sclérose rénale.

Le 12 février, la malade, se trouvant toujours dans le même état qu'à son entrée à l'hôpital, est soumise au traitement par le Scillarène (45 gouttes par jour).

Le 14 février, la diurèse monte à 2 litres, le 15 à 4 litres et demi. Cette forte diurèse fait sortir la malade de son état de torpeur. Elle reste éveillée toute la journée, commence à lire son journal, respire plus librement, mange assez bien et dort mieux.

L'examen du cœur montre la persistance du galop et du clangor, mais on ne trouve plus de souffle systolique à la pointe. L'œdème des jambes disparaît. Le pouls est à 80. Fait important, traduisant la disparition de l'encombrement périphérique, la tension minima baisse de 12 à 9. La maxima monte de 18 à 19.

La diurèse diminue les jours suivants et son chiffre oscille entre 1 et 2 litres. L'état général continue à s'améliorer sensiblement.

Un nouveau dosage d'urée, fait le 23 février, montre un abaissement notable, de 1 gr. 50 à 0,65 par litre. L'état général est

satisfaisant. Le syndrome d'insuffisance ventriculaire droite semble favorablement influencé.

Le 3 mars, la malade est frappée subitement d'un foyer de congestion pleuropulmonaire, avec crachats mousseux, sanguinolents. Son état s'aggrave rapidement. Elle présente une très forte dyspnée, devient à nouveau somnolente. On voit apparaître un gros œdème des membres inférieurs, jusqu'au siège. La quantité des urines descend à 1 litre et même à un demi-litre.

A l'examen du cœur, on constate des battements désordonnés et inégaux, en arythmie complète. Les jugulaires sont distendues et animées de battements.

Le Scillarène est renouvelé, mais ne produit plus d'effets. La diurèse reste insuffisante. La dyspnée et la somnolence persistent. Le cœur devient moins tachycardique et présente des alternances.

L'épanchement pleural se reforme. On est obligé de l'évacuer à deux reprises. La thoracentèse est suivie chaque fois d'une augmentation de la diurèse, avec certaine amélioration passagère. La malade succombe le 6 avril, dans un état de cachexie cardiaque profonde.

(Voir la courbe de la diurèse.)

Si nous analysons cette observation, nous verrons que, seul, le syndrome d'insuffisance ventriculaire droite, avec ses phénomènes de stase veineuse, s'est trouvé influencé par le Scillarène. La tension minima a baissé de 12 à 9. La diurèse a augmenté. Les œdèmes malléolaires ont disparu. Mais le surcroît de travail imposé par la congestion pleuro-pulmonaire a épuisé la tonicité du cœur, qui a fléchi complètement dans la suite.

Le professeur Vaquez dit : « Bien que la tonicité du myocarde soit encore une fonction mal connue, il semble cependant que la digitale n'ait qu'une action très mé-

diocre sur elle. L'influence de la digitale sur la tonicité n'est jamais comparable à celle de certains autres médicaments, ceux du groupe des strophantus notamment. »

B) *Indications particulières du Glucoside de la Scille*

Tous les auteurs qui ont utilisé le Scillarène s'accordent à admettre que son action est comparable à celle de la digitale. (Gabriel Perrin, Massini, Boden, Edens, Kraus, Kapff, Jungmann, Kaufmann, Liebermeister, Goldscheider, Straub).

Nous avons vu, dans le paragraphe précédent, la possibilité de remplacer la digitale par le Scillarène, dans des cas où il est de règle d'instituer le traitement digitalique. L'observation I en fournit la démonstration : les résultats obtenus, par chacun de ces médicaments chez le même malade, dans des conditions identiques, ont été tout à fait superposables. Mais, c'est là une possibilité de principe, qui a sa valeur théorique plutôt que pratique; car, comme le dit, avec tant de justesse, le Prof. Gabriel Perrin, « il n'est nullement question de remplacer la digitale ou la digitaline par la Scille ou son glucoside. Les deux médicaments ont leur valeur et leurs indications. »

Quelles sont donc les indications particulières du Scillarène ?

Ces indications particulières doivent être tirées des autres propriétés du médicament, et en premier lieu, de son mode spécial d'accumulation.

Le Scillarène ne s'accumule presque pas. Il adhère faiblement à la fibre cardiaque, de là vient son action douce et plutôt fugace.

Il faut donc conserver à la digitale, en raison même de son accumulation puissante et de son action rapidement énergique, les cas d'asystolie confirmée avec accidents rapidement menaçants, et réserver au Scillarène les états de dyssystolie et d'hyposystolie.

a) *Indications dans les états de dyssystolie
et d'hyposystolie*

Le cœur s'habitue à la digitale, si on l'utilise dès les premiers phénomènes de dyssystolie, pour employer le terme de C. Lian, et d'hyposystolie. Le cœur peut alors devenir réfractaire à l'action du médicament, lors des accidents ultérieurs pour lesquels la digitale devient indispensable. Le Professeur Vaquez appelle l'attention sur ces faits, en disant que « l'intolérance médicamenteuse assez tardive lors des premières interventions thérapeutiques est beaucoup plus précoce lors des traitements ultérieurs ».

Il faut donc retarder l'apparition de cette intolérance et reculer à une échéance lointaine l'utilisation du médicament. Nous croyons qu'une des indications du glucoside de la Scille pourra être, par conséquent, l'état d'hyposystolie, afin de pouvoir soumettre plus tard, si cela devient nécessaire, un cœur encore capable de réagir au traitement d'attaque par la digitale.

Le Scillarène, par son action cardiotonique, est en état de combattre les premières manifestations de décompensation. Comme il ne s'accumule presque pas et s'élimine rapidement, son usage peut être longtemps prolongé, sans inconvénients, et il permet ainsi de retarder à une échéance lointaine les accidents graves de l'asystolie.

*b) Indications dans les intervalles du traitement
par la digitale*

Le cœur malade qui a repris ses fonctions quasi-normales sous l'influence de la digitale, a besoin d'être soutenu. Mais on ne peut continuer longtemps l'administration de ce cardio-tonique. Au-delà de quelques jours, en effet, il peut survenir des phénomènes toxiques. C'est pendant les périodes de cessation du médicament, que l'administration du Scillarène trouve son heure et peut constituer une cure de soutien, assurant le maintien des effets cardio-toniques et diurétiques déjà obtenus. Le manque d'accumulation du glucoside autorise cet usage aussi longtemps qu'il peut être nécessaire. Ainsi, le glucoside de la Scille maintient la compensation. « Le Scillarène, écrit M. le Professeur agrégé Harvier, est un utile adjuvant de la digitale à partir du moment où celle-ci a épuisé son action ou ne peut plus être administrée sans inconvénient, il en prolonge l'action. »

OBSERVATION IV

Insuffisance ventriculaire droite. Cirrhose hypertrophique.

Bigéminisme digitalique.

M. Ler..., 58 ans, comptable.

Entre à l'hôpital, le 22 janvier 1924; pour œdème généralisé et forte dyspnée.

Rhumatisme articulaire aigu, à l'âge de 15 et 18 ans. Fièvre typhoïde en 1907. Ethylisme.

Depuis l'âge de 40 ans, accuse de la dyspnée d'effort et des crises asthmatiformes survenant la nuit. A eu deux crises d'asystolie avec anasarque et ascite ponctionnée, au cours de cinq dernières années. Se soigne régulièrement à la digitaline et la théobromine.

Le malade se présente en pleine crise d'asystolie : très dyspnéique, assis dans son lit, la face bouffie, cyanosée, les membres inférieurs et la paroi abdominale envahis d'un gros œdème. Les bourses sont tellement volumineuses qu'elles rendent la marche impossible. Le ventre est énorme, ballonné, avec l'ombilic déplié, donnant les signes d'ascite libre. Le foie est gros, dur, descendant au-dessous de l'ombilic, de 15 cm. environ.

Oligurie, demi-litre par jour. Albumine. Pigments biliaires.

Le cœur est tachy-arythmique, à 100 battements par minute, en moyenne. La pointe bat dans le 6^e espace intercostal, en dehors de la ligne mamelonnaire. Nombreux râles sous-crépitaux aux deux poumons.

On ponctionne l'ascite et on retire un litre et demi de liquide louche. Le malade est mis au régime déchloruré et à la digitaline, dont il reçoit 50 gouttes en 3 jours. Le traitement diminue la dyspnée, les œdèmes, augmente la diurèse qui monte de un demi-litre à deux litres et demi au quatrième jour.

Le cœur diminue le nombre des battements et laisse entendre un souffle systolique à la pointe, en jet de vapeur.

La digitale a produit le bigéminisme, le pouls est à 48. Le malade est alors mis au traitement par le Scillarène à raison de 4 comprimés par jour. Les signes fonctionnels continuent à régesser rapidement; la dyspnée disparaît amenant le sommeil, les œdèmes se résorbent, l'ascite ne se reforme pas. La diurèse augmente de 2 litres et demi à 4 et 5 litres. (29 janvier), puis retombe à 3 litres pour se maintenir jusqu'à la fin à 2 et 2 et demi. Le poids diminue de 85 kilos (28 janvier) à 77 (le 8 février).

Quant au bigéminisme, il disparaît trois jours après le début du traitement par le Scillarène. Quelques rares extra-systoles se laissent entendre encore pendant deux ou trois jours. Le pouls revient à 70.

Le foie reste gros et dur, sans subir une modification quelconque du fait du traitement.

La médication est suspendue le 8 février. L'état général est très satisfaisant, la diurèse est normale.

Malheureusement, dans la journée du 19 février, le malade est pris de frissons, de fièvre, et présente les signes de pneumonie double des sommets. Il succombe le quatrième jour de cette complication.

(Voir la courbe de la diurèse.)

OBSERVATION V

Insuffisance ventriculaire droite.

M. B..., valet de chambre, 84 ans.

Entre à l'hôpital pour dyspnée et essoufflement, le 15 mars.

Œdèmes des membres inférieurs et des jambes. Pas d'ascite.

Oligurie. Gros foie. Tachy-arythmie. Épanchement pleural droit.

Traitement par la digitaline. Diminution des œdèmes et de l'hydrothorax. Grosse diurèse.

Après avoir reçu 50 gouttes de digitaline, le malade est mis au Scillarène à raison de 45 gouttes par jour. Le 25 mars, il n'a plus d'œdèmes, ni d'épanchement. Sort du service très amélioré.

(Voir la courbe de la diurèse.)

Dans ces deux cas, le Scillarène a pu maintenir les effets de la digitaline sur la diurèse, en remplaçant la théobromine.

c) Indications dans les cas d'intolérance pour la digitale

La digitale produit parfois des phénomènes d'intolérance, qui nécessitent la cessation de son emploi.

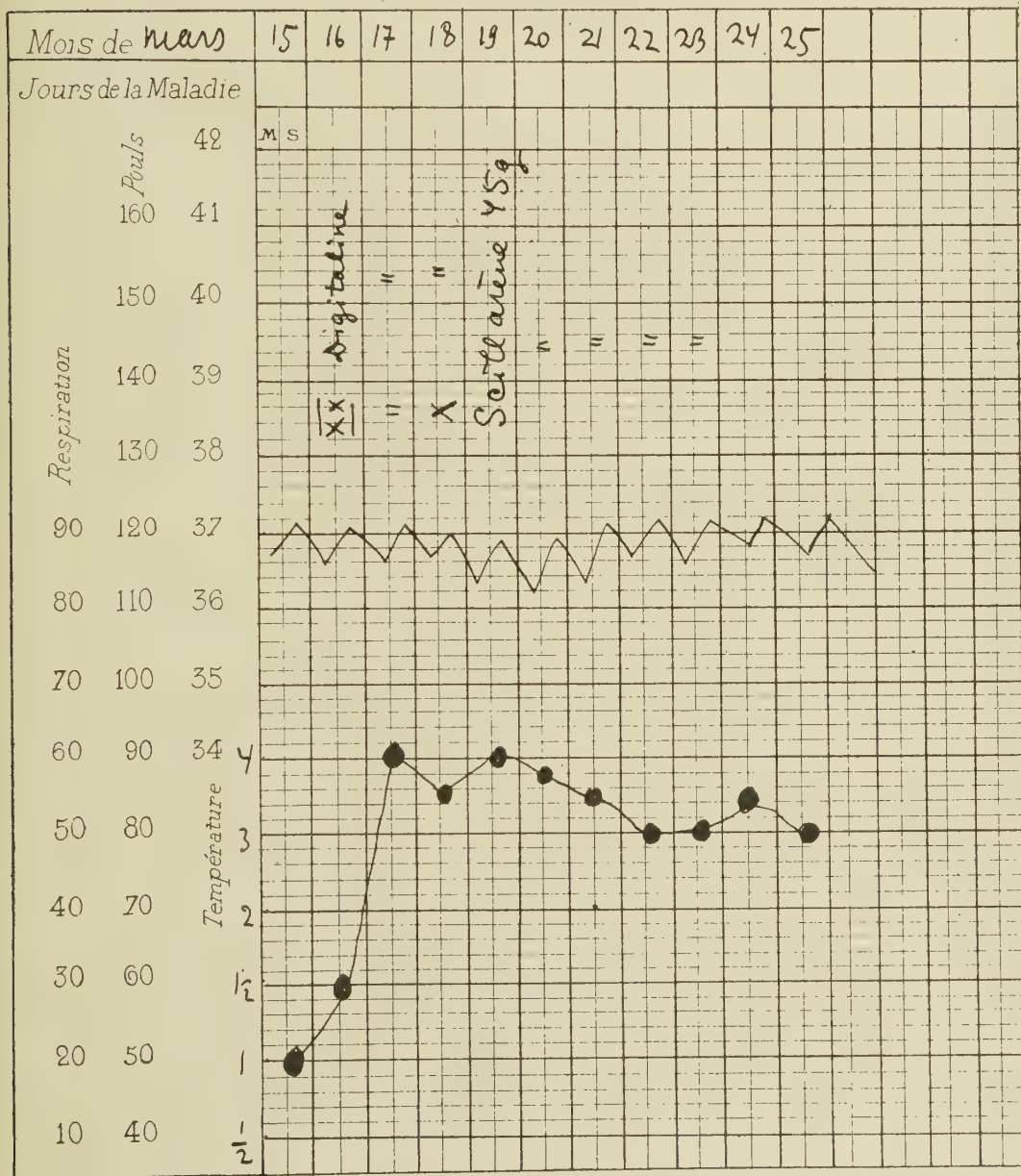
La bradycardie digitalique indique l'imprégnation médicamenteuse de l'organisme et constitue l'indice de son efficacité, exception faite cependant pour les cas de « l'action dissociée de la digitale » signalés par Merklen. On sait que cette action dissociée se manifeste par les symptômes suivants : persistance des signes d'insuffisance et de dilatation cardiaques, malgré le ralentissement du pouls.

On admet (Josué) qu'une bradycardie notable, au-dessous de 55 à la minute, représente une indication formelle de suspendre le traitement digitalique. Il en est de même du bigéminisme.

Certains inconvénients, quoique bénins, ne permettent pas l'usage de la digitale, par exemple les troubles gastro-

Nom Bi..., 84ans

Salle Millard 76 Diagnostic Angor pectoris



intestinaux, en particulier les vomissements que présentent certains malades, après l'ingestion du médicament.

On peut observer aussi un délire léger, avec obnubilation et parfois même des hallucinations visuelles et auditives. C'est un accident sérieux qui contre-indique la continuation du traitement.

Enfin, à titre exceptionnel, et chez les malades qui ont abusé de la digitale, on peut voir éclater des phénomènes d'intoxication suraiguë : refroidissement des extrémités, tachycardie, lipothymie, etc.

Tous ces cas d'intolérance à la digitale nécessitent la cessation de son emploi. Ils semblent devenir, par contre, une indication thérapeutique à l'emploi du glucoside de la Scille. C'est ainsi que nous avons vu dans l'observation IV que le bigémisme digitalique avait cessé pendant le traitement par le Scillarène.

d) *Indications dans les cas où la digitale n'agit pas,
ou n'agit plus.*

Il arrive que le cœur malade, après plusieurs administrations de digitale, cesse de répondre aux effets stimulants de celle-ci. Le médicament a épuisé son action. Ces cas d'accoutumance, pour rares qu'ils soient, n'en présentent pas moins une importance pratique réelle.

Il est d'autres cas où le cœur reste réfractaire à l'action de la digitale, sans que cependant le malade ait été digitalisé trop copieusement auparavant (voir l'observation VI).

Le Professeur Gabriel Perrin dit à ce sujet que « dans les cas où le malade ne réagit pas à l'action de la digitale, soit par une prédisposition spéciale, soit parce qu'il est soumis trop longtemps au régime digitalique, l'utilisation du glucoside de la Scille est tout à fait indiquée. Nous avons déjà signalé ce fait intéressant, dont plusieurs observations nous ont démontré l'exactitude clinique ».

Voici, en outre, une observation où l'insuccès de la digitale ne peut s'expliquer que par une prédisposition spéciale du malade envers ce médicament, et où, par contre, le Scillarène a donné des résultats favorables.

OBSERVATION VI

*Asystolie. Insuccès de la digitale. Amélioration
par le Scillarène.*

M. P..., ajusteur, 57 ans.

Entre dans le service le 29 décembre, pour anasarque et dyspnée. Dans les antécédents, on ne relève ni rhumatisme, ni maladies infectieuses, ni syphilis. Ethylisme.

Le malade se présente avec un faciès bouffi, une cyanose des lèvres, des pommettes, des oreilles et des mains. La dyspnée est assez intense pour l'obliger à rester assis dans son lit. Les œdèmes sont généralisés et ont envahi les membres inférieurs, les lombes, les bourses et la paroi abdominale. L'abdomen est tendu, avec circulation collatérale. Ascite libre.

Le cœur est gros, débordant le sternum à droite, et bat dans le 6 espace intercostal, en dehors de la ligne mamelonnaire.

Tachycardie, 100. Souffle d'insuffisance mitrale. Tension artérielle : 10-20 au Vaquez.

Râles de bronchite disséminés aux deux poumons. Expectoration muqueuse et purulente.

Le foie est sensible à la pression, il déborde les fausses côtes de trois travers de doigts. Pigments biliaires dans les urines.

Urines rares : demi-litre par jour. Albuminurie.

Traitement : repos complet au lit, régime déchloruré, purgation. Digitaline (50 gouttes en 3 jours) et un gramme de théobromine en même temps. Celle-ci est continuée encore 5 jours, après la cure digitalique, à raison de 1 gr. 50 par jour. La dyspnée diminue un peu, le cœur bat à 80. Mais la quantité des urines reste insuffisante, au-dessous de 1 litre. Les œdèmes persistent. Le 6 janvier, signes d'épanchement pleural droit. On retire 500 cc. de liquide citrin contenant des polynucléaires et des placards endothéliaux.

Le 10 janvier, le malade est mis au traitement par le Scillarène. Au bout de quatre jours, on constate l'élévation de la diurèse à un litre et demi et deux litres et la fonte progressive des œdèmes.

Vers le 15 janvier, le malade fait une congestion pulmonaire avec angine catarrhale. Malgré cet incident, accompagné de fièvre, qui oscille pendant cinq jours autour de 39°, la quantité des urines reste toujours au-dessus de 1 litre, s'élevant même, le 17 janvier, au-dessus d'un litre et demi.

La cessation des phénomènes fébriles amène une augmentation de la diurèse qui monte à deux et deux litres et demi, se maintenant dans la suite entre un et demi et deux litres. Les œdèmes fondent complètement. L'état général devient satisfaisant. Le foie reste gros, mais moins sensible.

Le poids subit une diminution notable, de 59 kilogr. (le 10 janvier) à 54 (le 27 janvier).

Arrêt de la médication le 10 février. Le taux des urines retombe à 1 litre.

(Voir la courbe de la diurèse.)

L'une des principales indications du Scillarène est fournie, d'après la plupart des auteurs, par des cas analogues à celui qui est relaté dans cette observation. Quand

la digitale n'agit pas ou n'agit plus, il faut essayer le Scillarène (Perrin, Harvier, Liebermeister, Calac, Massini, Kraus, Jungmann), et l'on obtient souvent une action cardiotonique favorable.

CHAPITRE VI

Etude clinique du glucoside de la Scille en tant que diurétique.

1° Notions générales modernes sur les diurétiques.

Et d'abord, donnons un aperçu général au sujet des idées actuellement en cours sur les diurétiques.

On divise les agents médicamenteux, aptes à augmenter la diurèse, en deux classes, suivant leur mode d'action.

I. Les diurétiques indirects, cardio-vasculaires (Manquat), ou occasionnels (Pouchet), produisent l'augmentation de la quantité des urines, par action sur l'appareil circulatoire, telle la digitale.

II. Les diurétiques directs, rénaux (Manquat) exagérant la diurèse, par action sur l'épithélium rénal. Exemple : la théobromine.

Les médicaments du premier groupe sont des cardiotoniques qui renforcent l'énergie des systoles ventriculaires et relèvent la tension artérielle. On admet (Lamy et Meyer, Meyer et Rathery) que l'augmentation de la tension artérielle n'est pas la cause effective de l'augmentation de la diurèse. C'est l'accélération de la circulation rénale, avec la dilatation des vaisseaux rénaux, qui constitue la principale condition de toute action diurétique. La digitale, en forçant la stase veineuse dans les viscères,

rend plus rapide le courant circulatoire dans le rein et provoque la vasodilatation des vaisseaux.

Le deuxième groupe est formé par les médicaments comme la théobromine, qui, irritant l'épithélium rénal, augmente sa perméabilité. L'action irritante directe sur les éléments glandulaires s'accompagne encore d'une vasodilatation.

Un troisième groupe de diurétiques est constitué, d'après le Professeur Paul Blum, de Strasbourg, par les diurétiques « interstitiels ». Le point d'attaque de ces médicaments se trouve dans les interstices tissulaires et non plus au cœur, ni au rein. Ce sont le chlorure de calcium et le chlorure de potassium, actifs par leurs cations (Ca et K).

Les récentes recherches du Professeur Carnot, faites en collaboration avec MM. Rathery et Gérard, démontrent que cette division, devenue classique, ne tient aucun compte de l'influence du système nerveux sur le fonctionnement rénal.

Ces auteurs se servent d'une technique particulière de perfusion sanguine. Le liquide de perfusion est le sang pur citraté, au lieu des liquides salins, habituellement utilisés. Les pièces histologiques démontrent que seul, le sang total conserve l'intégrité de l'épithélium et permet d'étudier le fonctionnement rénal sur l'animal vivant, le rein restant en place. En comparant les résultats de la perfusion, l'animal étant en vie, puis l'animal étant brusquement sacrifié, on peut ainsi analyser la part du système nerveux dans l'acte sécrétoire. Les auteurs appellent rendement urinaire, le rapport qui existe entre le débit uri-

naire et le débit sanguin d'une substance donnée (Nacl, urée, glucose, eau). La suppression totale du système nerveux, toutes conditions circulatoires de perfusion restant identiques, produit une augmentation considérable du rendement de l'eau et des substances dissoutes.

Les nombreuses expériences publiées à ce sujet, et dans lesquelles le rendement fut étudié avant et après la mort chez le même animal, pour le glucose, l'urée, les chlorures et l'eau, mettant nettement en évidence la réalité des nerfs fréno-sécrétoires du rein.

Le Professeur Carnot et ses collaborateurs ont appliqué la méthode à l'étude des diurétiques. En isolant circulatoirement un rein, qui n'est relié au reste de l'organisme que par ses nerfs, et en introduisant dans l'organisme un diurétique (Allyl-théobromine), les auteurs démontrent une action nerveuse à distance, à la fois vasoconstrictive et sécrétoire, qui augmente notamment le rendement de la quantité d'urine sécrétée pour une même quantité de liquide perfusé. En faisant agir directement le diurétique sur le rein, par son addition au liquide de perfusion, on augmente le débit sanguin et le débit urinaire.

La conclusion qui se dégage de ces expériences est nette : les diurétiques agissent à la fois par la voie nerveuse, par action sur l'épithélium rénal et par leurs effets sur la circulation rénale.

2^e Mode d'action du Scillarène au point de vue diurétique

Auquel des groupes précédents faut-il rattacher le Scillarène ?

Les auteurs ont toujours considéré la Scille comme un diurétique mixte. Nous reproduirons à ce sujet la conclusion du Professeur Mayor, tirée de son rapport au XII^e Congrès français de Médecine de Lyon, en 1911 :

« L'action diurétique de la Scille peut se faire sentir alors que celle de la digitale a fait défaut. C'est qu'avec le premier de ces médicaments à action cardiotonique indubitable, vient s'ajouter une irritation cellulaire. »

La Scille est donc un diurétique mixte, à la fois indirect, cardiaque, par l'amélioration de la circulation rénale, et direct, par l'irritation de l'épithélium rénal. Pour cette double raison, la Scille augmente la diurèse dans les états d'insuffisance cardiaque. Comme l'écrivent Trousseau et Pidoux : « L'emploi thérapeutique de ce médicament a surtout pour but de provoquer la sécrétion urinaire. C'est un de nos plus puissants diurétiques. » Les vertus diurétiques de ce médicament sont connues depuis les temps les plus reculés, avons-nous vu dans la partie historique de ce travail.

En ce qui concerne le glucoside de la Scille, son action diurétique a été peu étudiée expérimentalement. Nous n'avons que des documents cliniques à citer.

Chez l'homme sain, il ne produit pas l'augmentation du taux des urines. La même absence d'action chez l'homme normal est reconnue aussi à la théobromine, qui a été longuement étudiée à ce point de vue. Boden rechercha l'action du Scillarène sur des malades exempts de toute tare cardiaque et rénale. Dans 13 cas observés, l'auteur ne put noter aucune modification de la quantité

des urines. Dans un cas de maladie de Wilson, la diurèse augmenta de 1.000 cc. à 1.800 cc., mais ce cas n'a aucune valeur démonstrative en ce qui concerne la question qui nous occupe : la maladie de Wilson est toujours accompagnée d'une cirrhose du foie, et nous connaissons la répercussion de l'insuffisance hépatique sur les fonctions rénales troublées par contre-coup.

Le Professeur Gabriel Perrin étudia l'action diurétique du Scillarène à l'aide des injections du bleu de méthylène. En temps normal, l'élimination de 5 cc. se fait en 52 heures environ. Après 8 jours de traitement avec le Scillarène, l'élimination ne demande que 10 heures environ pour se produire. L'auteur conclut de ses recherches, en disant que : « Ce médicament ouvre le rein en accroissant sa perméabilité ». Puis il ajoute : « Reste à se demander si les toxines, partiellement causes de la dyspnée, sont éliminées avec l'urine. On ne pouvait le vérifier que par l'examen direct de la toxicité urinaire. Pour cela, nous nous sommes servis de la méthode des Professeurs Billard et Perrin, de Clermont-Ferrand, basée sur le calcul de la tension superficielle des urines.

« Rappelons que la tension superficielle d'une urine normale est voisine de 6 mmg. 80 et que l'unité de toxicité, ou « urotoxie », est la quantité d'urine qui, en centimètres cubes, tue un kilogramme de lapin. On sait que, normalement, il faut 50 cc. d'urine pour une urotoxie, soit 20 urotoxies au litre.

« Or, nos recherches multiples sur de nombreux malades soumis au traitement par le glucoside de la Scille, montre que la tension superficielle de leurs urines a varié

de 6 mm. 82 à 6 mm. 61, ce qui donne comme valeur de l'urotoxie 5 et 4248. En particulier, chez un de nos malades hyposystolique, la tension superficielle de son urine, le premier jour, était de 6 mm. 31 (urotoxie, 58) et à la fin de la semaine de 6 mm. 57 (urotoxie, 47).

« Donc, si le nombre des urotoxies au litre n'est pas sensiblement modifié (21,30 au lieu de 17,5), la décharge urotoxique journalière est plus que triplée eu égard à la diurèse provoquée par le médicament $\frac{17,25}{10} \times 8 = 13$ urotoxies avant traitement et $\frac{21,30}{10} \times 21 = 44$ urotoxies, 73 après 8 jours de traitement.

« L'urine émise, à égalité de volume, a donc une toxicité peu variable avant ou pendant le traitement, mais, à cause de l'action diurétique du bulbe de la Scille, la décharge urotoxique journalière est beaucoup plus considérable pendant le traitement, puisque le nombre d'urotoxies éliminées est proportionnel à la quantité d'urine émise ; de là, l'amélioration rapide de la dyspnée fonction de l'intoxication. »

a) *Dans les cardiopathies.*

Nos observations relatées jusqu'à présent ont trait aux cardiaques (observations I-VI). Chez eux, l'augmentation de la diurèse se produisait habituellement dès le deuxième ou le troisième jour de l'administration du Scillarène.

La débâcle initiale, « la polyurie libératrice » était de 4 à 5 litres d'ordinaire, en moyenne, pour se maintenir dans la suite à ce niveau ou au taux normal, même après la cessa-

tion du médicament; il est remarquable que l'action du Scillarène sur la diurèse était toujours d'autant plus grande que les tissus étaient plus infiltrés.

b) *Dans les néphrites*

Les auteurs s'accordent à attribuer au glucoside de la Scille une action mixte sur la diurèse, à la fois cardiotonique et rénale directe (Massini, Perrin). Le Professeur Massini obtint des résultats favorables dans le traitement des néphrites en général et aussi des néphrites azotémiques. De même, Guggenheim rapporte des cas de néphrites hydro-pigènes influencés favorablement par le Scillarène.

Le Professeur Pic, de Lyon, proposa au Congrès de Lyon, en 1911, une classification des diurétiques suivant, non plus leur mode d'action qui reste obscur, mais suivant les substances que ces agents médicamenteux éliminent de préférence.

Il divise les diurétiques : en hydriques, chloruriques et azoturiques.

Cet auteur, en collaboration avec Bonnamour et Luquet, avança que la Scille avait une action diurétique élective sur l'élimination de l'urée. Selon lui, la diurèse produite par la Scille est caractérisée par : l'augmentation de la quantité des urines et l'augmentation du taux de la concentration de l'urée dans les urines émises, la concentration des chlorures restant sans modification.

Ces données semblent applicables au Scillarène. Tout

récemment, Tilmant (de Paris) a étudié l'action du glucoside de la Scille dans des cas d'hyperazotémie, sans grosses lésions rénales. Cet auteur rapporte 6 observations personnelles qui confirment l'opinion du Professeur Pic et de Bonnamour, et il donne à son travail les conclusions suivantes : « L'action du Scillarène sur l'azotémie est notable et supérieure à la marche descendante de la pression et à l'augmentation du débit urinaire. Secondairement on constate une amélioration notable de la constante d'Ambard. »

En ce qui concerne cette question, nous avons vu dans l'observation III, que l'augmentation de la diurèse sous l'influence du Scillarène était suivie de l'abaissement du taux de l'urée sanguine (de 1 gr. 50 à 0 gr. 65 en 10 jours).

c) *Dans quelques autres affections s'accompagnant
d'oligurie*

Nous avons encore essayé le glucoside de la Scille dans trois cas d'oligurie de causes diverses : dans une broncho-pneumonie suivie de pneumococcie mortelle (observation VII), dans un cas de néoplasme du pancréas, peu de temps avant la mort de la malade (observation VIII), et dans un cas de cirrhose alcoolique (observation IX).

Dans les deux premiers cas, nous n'avons obtenu aucune modification de la diurèse. D'ailleurs, nous devons faire remarquer que les autres diurétiques sont restés également sans effet. Dans la cirrhose alcoolique du type Laënnec, nous avons constaté sous l'influence du Scillarène,

la résorption de l'ascite en 10 jours, avec amélioration de l'état général, consécutif à l'augmentation de la diurèse.

Voici la première de ces observations :

OBSERVATION VII

Grippe suivie de bronchopneumonie et de pneumococcie.

M^{me} Ter..., 40 ans, couturière.

La malade entre dans le service pour une grippe, avec des foyers bronchopneumoniques au poumon droit, ensuite au poumon gauche. Etylique, elle présente un gros foie, dépassant le rebord costal de quatre travers de doigt.

Au cours de sa maladie, terminée au bout d'un mois par une pneumococcie à laquelle la malade avait succombée, la diurèse a été au-dessous d'un demi-litre. La digitale, le resorcylate de soude, la thébromine ordonnés pour augmenter la quantité des urines sont restés sans résultat.

L'administration du Scillarène pendant cinq jours n'a pas été suivie non plus d'élévation de la diurèse.

OBSERVATION VIII

Néoplasme du pancréas

M^{me} Nad..., 33 ans.

Entre à l'hôpital le 2 mai pour augmentation du volume du ventre datant d'une quinzaine de jours. Depuis six mois, troubles gastro-intestinaux, inappétence, dégoût pour les graisses et la viande. La malade est très amaigrie, la figure émaciée, presque cachectique.

L'abdomen est distendu avec circulation collatérale. Signes d'ascite libre.

Le foie est gros et dur, présentant le signe du glaçon.

Il descend de 15 cm. au-dessous du rebord costal. La rate n'est pas augmentée de volume. La teinte ictérique des téguments et des muqueuses n'est pas très prononcée.

Poumons et cœur normaux.

La réaction de Wassermann est positive dans le sang.

Dans les urines, on trouve de l'albumine, des pigments et des acides biliaires. Pas de sucre.

La diurèse est à 1 litre. On fait à la malade 6 injections de bismuth caféiné, mais la quantité des urines, au lieu d'augmenter, diminue à un demi-litre et à 300 cc.

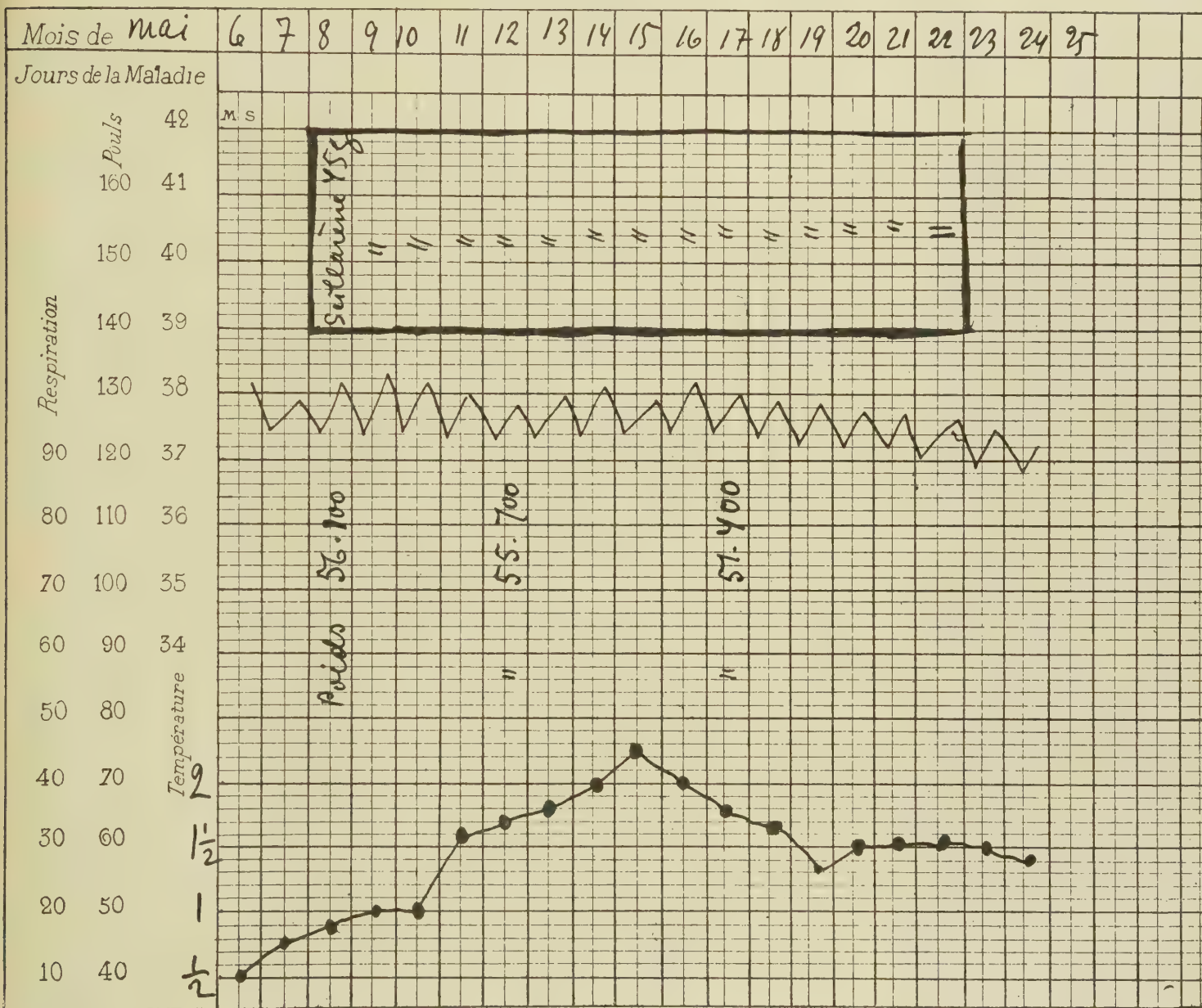
Le Scillarène, ordonné pendant 8 jours, ne provoque pas d'augmentation de la diurèse et l'on est obligé de ponctionner l'ascite.

A l'autopsie, on a trouvé un néoplasme du pancréas qui avait produit la compression de la veine porte.

En ce qui concerne l'ascite, il faut établir une distinction : d'une part, entre les ascites de l'insuffisance cardiaque, très bien influencées par le médicament (observations I, VI), et, d'autre part, les ascites des cirrhoses sur lesquels le glucoside de la Scille a des effets parfois très nets, comme dans l'observation IX suivante :

Salle Jubler 76 Diagnostic Carbose alcoolique

Mme
Horn Bl., 46 ans C



OBSERVATION IX

Cirrhose alcoolique, à petit foie

M^{me} Bl..., 46 ans, concierge.

Entre à l'hôpital le 6 mai pour augmentation du volume du ventre et amaigrissement.

Dans ses antécédents, on relève une typhoïde et une pleurésie, il y a sept mois.

Ethylisme avoué : nausées au réveil, pituites, rêves professionnels et zoopsiques, léger tremblement.

Depuis huit jours, le ventre a commencé brusquement d'augmenter de volume. L'abdomen est distendu, l'ombilic déplié, il existe une circulation collatérale. Signes d'ascite libre : matité mobile, sensation de flot.

Le foie est petit, subictère; rate légèrement augmentée. Œdème malléolaire.

Aux poumons, respiration diminuée au sommet gauche. Râles sous-crépitaux dans le lobe moyen du poumon gauche. Cœur normal.

Oligurie (600 cc.), pas d'albumine, réaction de Gmelin positive.

Pas de syphilis. La recherche des bacilles de Koch est négative dans les crachats.

Etat général satisfaisant.

La malade est mise d'emblée au traitement par le Scillairène, à raison de 45 gouttes. Trois jours après l'institution du traitement, la diurèse monte de un demi-litre à un litre et demi. La quantité des urines continue à augmenter jusqu'au 15 mai, où elles atteignent deux litres un quart et se maintiennent dans la suite, à un litre et demi. L'œdème malléolaire a disparu le quatrième jour. Le ventre devient progressivement plus souple et,

vers le 18 mai, c'est-à-dire 10 jours après le début du traitement, on ne trouve plus d'ascite.

Le poids subit une diminution considérable :

A l'entrée, le 8 mai		56 kilos	100.
12 mai		55 kilos	700.
17 mai		51 kilos	400.

(Voir la courbe de la diurèse.)

Pour conclure cette étude sur l'action diurétique du Scillarène, nous résumerons ainsi ses indications dans les oliguries.

Le médicament augmente la diurèse dans :

- 1° Les cardiopathies;
- 2° Les néphrites et
- 3° Les ascites des cirrhotiques.

CHAPITRE VII

Posologie et mode d'administration

du Glucoside de la Scille

On peut utiliser le Scillarène sous plusieurs formes pharmaceutiques :

1^o Sous forme de comprimés, renfermant un demi-milligramme de substance active;

2^o Sous forme de solution à 1 pour 2.000, renfermant la même dose par centimètre cube;

3^o Sous forme d'ampoules injectables, contenant chacune 0 mmg. 17 de principe actif.

Les doses journalières moyennes sont, par 24 heures : de 1 à 4 comprimés, de XV à LX gouttes, par prise de XV gouttes à la fois, de demie à 3 ampoules.

Les injections peuvent être faites par voie sous-cutanée, intramusculaire et intraveineuse. Elles sont indolores.

Le Scillarène est bien toléré par le tube digestif. On n'observe pas, en général, de phénomènes secondaires nuisibles.

CONCLUSIONS

1° Les vertus thérapeutiques de la Scille, et surtout ses propriétés diurétiques, sont connues depuis la plus haute antiquité.

2° Cette médication est cependant tombée dans l'oubli pour les raisons suivantes :

a) la teneur des bulbes et des préparations galéniques en principes actifs est inconstante, ce qui contribue à l'incertitude et à la variabilité des résultats cliniques;

b) la présence dans le bulbe de substances caustiques et irritantes, à côté du principe actif, amènent des troubles secondaires, en particulier des voies digestives et du rein, tels que : nausées, vomissements, diarrhée, hématuries, etc.

3° Les tentatives faites pour isoler le principe actif de la Scille ont été nombreuses et tout d'abord sans résultat.

4° En 1921, le Professeur Stoll, de Zurich, est arrivé à isoler du bulbe de la Scille un glucoside cristallisé, soluble dans l'eau et dans l'alcool, appelé Scillarène, et qu'il a désigné comme le principe actif de la plante.

5° L'étude pharmacodynamique de ce glucoside démontre qu'il possède les propriétés suivantes :

a) son titre d'activité est constant; exprimé en doses-grenouille : 1 milligr. de substance contient 1.200 D.-G.;

b) son pouvoir d'accumulation dans l'organisme est très faible; le médicament paraît être éliminé, en nature, dans les 24 heures qui suivent sa pénétration dans l'économie;

c) son pouvoir d'adhésion à la fibre cardiaque est faible et passager. Le cœur, arrêté sous son influence, en systole, reprend son activité par les lavages répétés dans une solution de Ringer. Ce résultat est impossible à obtenir avec la digitale, qui possède un pouvoir d'accumulation considérable.

6° La faible accumulation du glucoside et sa tolérance par l'organisme permettent son usage thérapeutique prolongé, sans crainte de phénomènes secondaires nuisibles.

7° L'action cardiotonique se manifeste par :

Le ralentissement sinusal;

Le renforcement des systoles;

L'allongement de la diastole.

La contractilité et la tonicité du myocarde ne sont pas influencées directement.

8° Le Scillarène est un cardiotonique doux, dont l'emploi thérapeutique général se trouve indiqué dans les cas suivants :

a) Les états d'hyposystolie et d'insuffisance ventricu-

laire droite, où son action n'est pas aussi puissante que celle de la digitale (observations I, II, III).

Ses indications particulières sont les suivantes :

b) Les cas où la digitale n'agit pas ou n'agit plus (observation VI) ;

c) Les intervalles du traitement par la digitale, pour maintenir d'une façon prolongée les résultats cardiotoniques et diurétiques obtenus (observations IV, V), c'est-à-dire la compensation ;

d) Les cas d'intolérance pour la digitale (bigéminisme, troubles digestifs, etc.).

9° Le glucoside produit l'augmentation de la diurèse, à la fois par son action cardiotonique et par son action sur l'épithélium rénal.

10° Le Scillarène est indiqué dans les oliguries :

- a) des cardiaques ;
- b) des rénaux et
- c) des cirrhotiques (obs. IX).

Certains auteurs le considère aussi comme un diurétique azoturique.

11° Les formes pharmaceutiques et les doses par vingt-quatre heures sont les suivantes :

a) Les comprimés, dosés à un demi-milligr. ; 1 à 4 comprimés par jour.

b) La solution à 1 pour 1.000 contenant un demi-milligramme par cc., XV à LX gouttes par jour.

c) Ampoules injectables renfermant chacune 0 mmg. 17 de substance active; une demie à 3 ampoules par jour, en injections sous-cutanées, intramusculaires ou intraveineuses.

Vu, le Doyen,

ROGER.

Vu, le Président,

CARNOT.

Vu et permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris,

APPELL.

BIBLIOGRAPHIE

X. Arnozan et J. Carles. — Précis de thérapeutique, 5^e éd.
1921. Doin, éd., Paris.

Barjou. — *Les Sciences Médicales*, 15 janvier 1924.

Paul Blum. — *La Médecine*, n° 2, 1922.

— *La Presse Médicale*, 29 septembre 1920.

— *Société Médicale des Hôpitaux de Paris*, 3 février 1922.

— *Journal Médical Français*, n° 7, 1922.

E. Boden. — *Münch. Med. Woch*, n° 26, 1922.

E. Boden und P. Neukirch. — *Arch. f. Klin. Med.*, t. 142,
fasc. 3-4, 1923.

P. Carnot, F. Rathery et Gérard. — *Société de Biologie*, 5 mars,
12 mars, 28 mai, 23 juillet 1921, 24 juin 1922.

P. Carnot. — *Paris Médical*, n° 48, 1923.

— Cours de thérapeutique à la Faculté de Paris,
1922-1923.

L. Cheinisse. — *La Presse Médicale*, n° 62, 1923.

— 4^e Année thérapeutique 1923. Masson, éd.,
Paris.

Calac. — *Thèse de Toulouse*, 1923.

J. Castaigne et Ch. Esmein. — *Maladies du cœur et des artères*,
2 v., 2^e éd. Poinat, éd., 1921.

Daremberg. — *Histoire des Sciences médicales*, 1870. Baillière,
éditeur.

Debove, Pouchet, Saillard. — *Aide-mémoire de thérapeutique*.

Edens. — *Med. Klin.*, n^o 33, 1922, et n^o 19, 1923.

— *Klin. Woch.*, 18 février 1922.

Engeln. — *Zentralblatt für Innere Med.*, 7 juillet 1923.

Frey. — *Berlin. Klin. Woch.*, n^{os} 18, 19, 36. 1913.

Goldscheider. — *D. Med. Woch.*, n^o 2, 1922.

Grunwald. — *Arch. f. experiment. Pathol. u. Pharmacol.*, vol.
97, 1923.

Guiart. — *Biologie Médicale*, n^o 7, 1922.

Guggenheim. — *Klin. Woch.*, n^o 38, 1922.

Harvier. — *Cours de thérapeutique à la Faculté de Paris*, 16
janvier 1924.

— *La Médecine*, n^o 6, 1924.

Hatcher and Brody. — *Americ. Journ. of. Pharmacy*, 1910,
vol. 82.

Hirsch. — *D. Med. Woch.*, n^o 36-38, 1923.

Houghton. — *Journ. of. americ. med. Assoc.*, 1898.

Huchard. — *Thérapeutique Clinique*, 1909.

Jenny. — *Schweiz. Med. Woch.*, n^o 22, 1922.

Joachimoglu. — *Klin. Woch.*, n^o 9, 1922.

- Josué. — *Journal Médical Français*, n° 7, 1922.
- Josué et Parturier. — *Les cardiorénaux*. Lefrançois, éd., 1921.
- Jungmann. — *Klin Woch*, n° 9, 1922.
- Kapff. — *D. Med. woch.*, n° 1, 1923.
- Kaufmann. — *Münch. med. woch*, n° 17, 1923.
- Kraus. — *Klin. Woch.*, n° 9, 1922.
- Kwanichiro-Okushima. — *Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmacol.*, v. 95, 1922.
- Labbée. — *Dictionnaire des Sciences médicales de Déchambre*, 1879.
- Lian. — *La Presse Médicale*, n° 28, 1924.
- Lian. — *Maladies du cœur*, 1922. Maloine, éd.
- Liebermeister. — *Allgemeine Therapie*, t. VI, 1922.
- Luquet. — *Thèse de Lyon*, 1911-1912.
- Lutembacher. — *La Presse Médicale*, 2 décembre 1922.
- Mackensie. — *Maladies du cœur*, 1921, 2^e éd., Alcan.
- A. Manquat. — *Traité de Thérapeutique*, 1920, 7^e éd. Bailière.
- *Précis de Théarpeutique*, 1921, 2^e éd.
- Markwalder. — *Schweiz. Med. Woch.*, n° 22, 1922.
- *Kin. Woch.*, n° 5, 1922.
- Massini. — *Schweiz Med. woch*, n° 26, 1922.
- Mayor. — *Rapport au XII^e Congrès Français de Médecine*, à Lyon en 1911.
- Madoul. — *Journal des Praticiens*, 22 mars 1924.

Mendel. — *Thérapie der Gegenwart*, fasc. 1-4, 1918.

Mendel. — *Berlin Klin. Wöch*, 21 novembre 1921.

Pic. — *Journal Méd. Français*, n° 7, 1922.

— Rapport au XII^e Congrès français de Médecine à
Lyon, 1911.

Pic et Bonnamour. — *La Presse Médicale*, n° 104, 1912.

— Phytothérapie, 1923. Baillière, éd.

G. Perrin. — *Gazette des Hôpitaux*, n° 55, 1923.

Plicque. — *Journal de Méd. et de Chirurgie Pratique*, 10 décembre 1923.

Pouchet. — Précis de pharmacodynamie et de Matière médicale,
1910.

Reutter. — Traité de Matière Médicale et de Chimie végétale,
1923. Baillière.

Randon. — *Le Progrès Médical*, 4 mai 1924.

Rathery. — *Paris-Médical*, 1^{er} décembre 1923.

Straub. — *Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmacol.*, 1916-1918.

— *Archivos de Cardiologia y Hematologia*, n° 12,
1922.

— *D. Med. woch*, n° 24, 1922.

Tilmant A. — *Les Sciences Médicales*, n° 31, mai 1924.

Trousseau et Pidoux. — Traité de Pathologie et de Matière Médicale,
7^e éd., 1875.

Vaquez et Lutembacher. — *Archives des maladies du cœur et
des vaisseaux et du sang*, X. 1917.

Vaquez et Lutembacher. — *Paris Médical*, 4 mai 1918.

Vaquez. — *Maladies du cœur*, 1921. Baillière, éd.

— *La Médecine*, n° 3, 1921.

— *Le Monde Médical*, 15 mars 1923.

TABLE DES MATIÈRES

	Pages
Avant-propos	9
Introduction	11
Chapitre I	12
Histoire Médicale de la Scille.	
Chapitre II	16
Description de la plante et de ses substances actives.	
Chapitre III	20
Mode de préparation du glucoside de la Scille et ses propriétés physiques et chimiques.	
Chapitre IV	22
Etude pharmacodynamique :	
1. Toxicité	22
2. Accumulation	24
3. Elimination	27
4. Tolérance	28
5. Action sur le cœur	29
Chapitre V	32
Etude clinique du Scillarène en tant que cardiotonique :	
1. Son mode d'action	32
2. Indications thérapeutiques	36

A) Indications générales	36
B) Indications particulières	45
a) dans l'hyposystolie	46
b) dans les intervalles du traitement par la digitale	47
c) dans les cas d'intolérance pour la digitale.	50
d) dans les cas où la digitale n'agit pas ou n'agit plus	51
Chapitre VI	55
Etude clinique du Scillarène en tant que diurétique :	
1. Notions générales sur les diurétiques	55
2. Mode d'action du Scillarène au point de vue diurétique	57
a) dans les cardiopathies	60
b) dans les néphrites	61
c) dans quelques autres affections accompagnées d'oligurie	62
Chapitre VII	67
Posologie et mode d'administration du Scillarène.	
Conclusions	68
Bibliographie	72

Henri FRANÇOIS, Imprimeur, 9, Avenue de Taillebourg — PARIS

Henri FRANÇOIS, Imprimeur, 9. Avenue de Taillebourg — PARIS
